

# 姜黄素及其衍生物的作用及机制<sup>\*</sup>

王海英<sup>1</sup> 张宇琪<sup>2</sup> 孙昊天<sup>2</sup> 张 冉<sup>2</sup> 亚白柳<sup>1,△</sup>

(<sup>1</sup> 济宁医学院基础医学院生理学教研室;<sup>2</sup> 济宁医学院基础医学院, 济宁 272067)

**摘要** 姜黄素提取自中药姜黄根茎, 分子式为  $C_{21}H_{20}O_6$ , 是一种亲脂性生物活性多酚。姜黄素的毒副作用小并且具有广泛的药理活性, 可以通过多种作用机制达到抗肿瘤、抗炎症、抗氧化应激、抗感染和调节脂质代谢等功能。姜黄素可以通过调节肿瘤细胞的分裂周期以抑制肿瘤细胞的增殖, 还可通过抑制肿瘤细胞的迁移和浸润以达到抗肿瘤的作用。姜黄素不仅具有广谱抗肿瘤作用, 还具有针对多系统中的以炎症、氧化应激等病因诱导的疾病的的治疗效果。姜黄素凭借其极低的毒副作用和广泛的生物活性, 为临床疾病的治疗提供了新的思路。本文主要针对姜黄素及其衍生物对肿瘤以及心血管系统、呼吸系统、神经系统、泌尿系统和消化系统相关疾病的影响作用及相关信号通路进行最新研究进展综述。

**关键词** 姜黄素; 姜黄素衍生物; 抗肿瘤; 抗感染; 氧化应激; 信号通路

**中图分类号** R285

姜黄素的历史悠久, 早在千年前就已经以药物身份出现在中医复方中药(李梦涛等, 2010)和古印度的阿育吠陀疗法(Goel 等, 2008)中。姜黄素作为一种中药提取物, 在合理药物浓度下的毒副作用小, 并且具有广谱治疗疾病的作用, 为心血管系统、呼吸系统、神经系统、泌尿系统、消化系统等系统的恶性肿瘤、慢性疾病以及手术预后不良提供了全新的临床治疗思路。本文针对姜黄素突出的抗肿瘤作用以及对不同系统疾病的作用及分子机制进行了最新研究进展综述。

## 一、姜黄素的结构及功能

中药姜黄根茎可提取 1%~6% 的姜黄素类化合物。其中姜黄素占姜黄素类似物的 60%~70%, 是最具生物活性的组分。姜黄素的 IUPAC 命名为 (1E, 6E)-1, 7-双(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1, 6-庚二烯-3, 5-二酮), 分子量为 368. 38, 分子式为  $C_{21}H_{20}O_6$ 。在不同酸碱度的化学环境下, 姜黄素含有七个碳原子的碳链上具有的两个酮基可以进行双酮-烯醇互变, 因此姜黄素在人体生理状态 pH 值下的化学结构并不稳定。姜黄素的主要功能体现在它的官能团: 酚基和二酮结构。这两种具有活性的官能团介导姜黄素的供氢反应、迈克尔加成反应以及一系列水解和酶促反应。姜黄素结构中的酚羟基最易发生递氢反应, 继而代谢成为苯氧基, 发挥抗氧化的特性, 清除由分子氧化剂和自由基氧化剂组成的

活性氧(reactive oxygen species, ROS)。其次, 姜黄素可作为亲核试剂与强亲电子试剂发生迈克尔加成反应, 发挥癌细胞的细胞毒作用, 即抗肿瘤活性(Priyadarsini 等, 2014)。此外, 姜黄素还具有抗炎症、抗感染、调节脂质代谢等功能。

## 二、姜黄素的抗肿瘤分子机制

当今, 恶性肿瘤越来越威胁着人类健康, 中国的癌症发病率和死亡率也呈现逐年上升的趋势(Wu 等, 2019)。当前恶性肿瘤常见的治疗方法有手术治疗、放疗、化疗等, 但是这些常用治疗手段预后效果较差、复发率高, 即使是药物靶向治疗(Seebacher 等, 2019)或免疫治疗(Doroshov 等, 2019)也存在着耐药性的逐渐增强、副作用大等局限性。因此, 寻找到一种优于恶性肿瘤传统治疗的方法显得尤为重要。近年来研究报道, 姜黄素可通过抑制肿瘤细胞的异常增殖、局部浸润、转移、侵袭, 以达到缓解恶性肿瘤在受累组织和器官的发生、发展的作用。尽管不同系统的恶性肿瘤发病机制和临床表现不同或不

<sup>\*</sup> 国家自然科学基金(81703490); 山东省医药卫生科技发展计划项目(202002061311); 济宁医学院教师科研扶持基金(JYFC2019KJ013); 山东省大学生创新训练计划项目(S201910443021); 济宁医学院 2018 年度教育教学研究项目(18027)资助课题

<sup>△</sup> 通信作者 yabailiu@126.com

完全一致,但姜黄素对于发病率极高的恶性肿瘤却有着广谱的抑制作用。依据 2018 年统计数据,中国癌症谱中诊断率为前五位的癌症依次是肺癌、胃癌、结肠直肠癌、肝癌以及乳腺癌(Feng 等, 2019)。目前研究显示,姜黄素恰好主要分别对这五种癌症有明显的治疗效果。

(一)对肺癌的作用及机制 肺癌是呼吸系统最具代表性的癌症。肺癌又包括小细胞癌与非小细胞癌,其中肺癌病例的 80% 是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)(Evans 等, 2013)。姜黄素对于肺癌的治疗作用涉及多种机制,其中包括调控细胞生长、凋亡、迁移以及分化等生命活动相关的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路;在癌症中异常表达的信号转导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路;调节细胞生长等生物机制的微小核糖核酸(microRNA)以及核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路<sup>[1]</sup>。临床采集的人肺组织标本进行的细胞实验证实,姜黄素可能通过 TLR4/MyD88-EGFR 信号通路,继而抑制激活蛋白-1 和抑制上皮间充质转化,进而显著降低 NSCLC 细胞的增殖和迁移<sup>[2]</sup>。尽管如此,目前大多数研究却更倾向于姜黄素和一些易耐药的癌症靶向治疗药物进行联合用药的研究。Chen 等<sup>[3]</sup>通过对吉非替尼耐药的 NSCLC 细胞实验发现,姜黄素和吉非替尼联合给药可增强具有野生型表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和(或)KRAS 突变的 NSCLC 患者中对吉非替尼的疗效并克服其耐药性,具体机制可能与蛋白酶体诱导下表皮生长因子受体蛋白的降解有关。Bland 等<sup>[4]</sup>则通过细胞实验发现姜黄素及其衍生物 RL66、RL118 对 NSCLC 中的间变性淋巴瘤激酶阳性的肺腺癌具有抑制作用,并且与克唑替尼分别作用于独立的靶标,即无交叉抗药性。

(二)对胃癌的作用及机制 不同胃癌细胞系实验和一系列胃癌动物模型实验证实了姜黄素及其类似物具有抗氧化应激和化学增敏作用,并可通过线粒体依赖性或非依赖途径的多种信号通路,继而抑制胃癌细胞的侵袭、增殖和转移(Barati 等, 2019)。有胃癌细胞(BGC-823)实验和小鼠异种移植胃肿瘤模型发现,姜黄素衍生物 L6H4 在体内、外均可抑制胃癌细胞 BGC-823 的增殖和侵袭(Mu 等, 2019)。同样是细胞和小鼠肿瘤模型实验,研究人员对姜黄

素衍生物 WZ35 进行了相关研究,发现 WZ35 可通过诱导 ROS 生成和下调 Hippo 信号通路下游效应分子 Yes 相关蛋白(yes-associated protein, YAP)、激活 JunN 末端激酶(c-JUN N-terminal kinase, JNK)来抑制糖酵解,继而抑制胃癌细胞增殖并促进其凋亡<sup>[5]</sup>。最新研究结果显示,姜黄素及其类似物和化学治疗的联合治疗可以通过激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor, NF- $\kappa$ B)和上调凋亡水平,继而上调胃癌细胞对化疗药物的敏感性,从而显著增强胃癌化疗疗效<sup>[6]</sup>。此外, Kim 等<sup>[7]</sup>报道,姜黄素能够通过抑制 I 相代谢酶在大鼠胃中的表达,保护苯并[a]芘诱导的 DNA 加合物的形成,抑制 DNA 损伤,从而抑制苯并[a]芘诱导的胃部癌变。

(三)对结直肠癌、肝癌和乳腺癌的作用及机制 除了最具代表性的肺癌和胃癌,针对结直肠癌(colorectal cancer, CRC),人类结肠癌细胞系和 CRC 动物模型实验证明了姜黄素在 CRC 中的体内、外的抗癌性(Pricci 等, 2020);针对肝癌(hepatic cellular cancer, HCC),通过细胞实验,姜黄素可能通过上调 Nrf2 和谷胱甘肽,诱导 ROS 清除,从而抑制缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的稳定,继而抑制结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达,最终表现出 HCC 的保护作用(Shao 等, 2019);针对乳腺癌,在细胞实验和异种移植的小鼠模型和肺转移模型中,姜黄素衍生物 WZ35 可通过 ROS-YAP-JNK 信号通路,发挥抑制乳腺癌细胞生长的作用。(Wang 等, 2019)。

### 三、姜黄素在各系统中的作用

(一)姜黄素参与心血管系统的保护作用 血脂异常导致的动脉粥样硬化和外因诱导的缺血再灌注损伤是心血管系统的常见疾病,而姜黄素具有降血脂、抗氧化应激等作用,提示姜黄素在心血管系统疾病上的潜在临床应用价值。在细胞、小鼠实验中,姜黄素对心肌细胞的保护作用可能是通过下调 Notch 通路,下调胞内 ROS 水平实现的<sup>[8]</sup>。此外, Guan 等<sup>[9]</sup>证实姜黄素可以减轻棕榈酸通过激活内质网应激途径诱导的 H9C2 细胞活力下降和促凋亡作用。动物实验发现姜黄素还可以对血压进行调节。姜黄素通过抑制脑内血管紧张素转换酶和血管紧张素 II 水平,继而降低血压(Kim 等, 2019)。有临床试验证明,针对年轻肥胖男性,姜黄素可降低其同型半胱氨酸、提高高密度脂蛋白浓度,发挥改善肥胖相关心

血管疾病危险因素的作用(Campbell 等, 2019)。临床试验还显示,口服姜黄素的动脉粥样硬化患者的低密度脂蛋白胆固醇、极低密度脂蛋白、甘油三酯指标有明显的改善。这可能与姜黄素能够参与血脂代谢、脂质氧化、氧化应激过程有关(丁秀娟等, 2020)。冠状动脉微栓塞和血管再狭窄是经皮冠状动脉介入治疗中常见的并发症。姜黄素可能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路,下调炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin, IL-1 $\beta$ )的表达,抑制心肌细胞凋亡和炎症反应,最终对大鼠冠状动脉微栓塞诱导的心肌损伤起到保护作用<sup>[10]</sup>。除此之外,大鼠颈动脉模型实验证实,姜黄素还可预防新生内膜增生、抑制术后血管再狭窄(Akhlaghi 等, 2019)。

(二)姜黄素及其类似物对急性肺损伤的保护作用 呼吸系统疾病例如急性肺损伤(acute lung injury, ALI)和急性呼吸窘迫综合征常伴有炎症风暴、氧化应激甚至是细菌的感染,而姜黄素对这三种病理过程均有抑制作用。Chai 等<sup>[11]</sup>通过盲肠结扎穿孔诱导的小鼠 ALI 模型实验发现,姜黄素可通过调节幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞的发育和向 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> Tregs 的分化,并且通过促进巨噬细胞的转化,最终发挥抗凋亡、抗炎、免疫调节作用。对于治疗 ALI,除了常规姜黄素口服或腹腔途径给药,还可载体联合药物吸入性给药。Kim 等<sup>[12]</sup>将姜黄素和具有抗炎活性的血红素加氧酶-1 基因质粒进行结合,通过胆固醇连接的聚酰胺-胺(poly-amidoamine, PamChol)载体,对 ALI 小鼠模型运用了吸入性给药的方法,达到了优于常规给药的抗炎效果。此外, Qian 等<sup>[13]</sup>通过小鼠体内的 ALI 抗炎活性评价中发现以 DACs 5a27 和 5a28 为代表的大多数人工合成的双羰基姜黄素类似物能有效抑制脂多糖诱导的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平,阻断促分裂原活化蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、激活 NF- $\kappa$ B,针对 ALI 发挥抗炎作用。另有细胞、动物实验发现<sup>[14]</sup>姜黄素类似物 C66 联合 JNK 抑制剂 SP600125,可以通过抑制 JNK 的磷酸化,即抑制 MAPK 通路,抑制炎症细胞因子表达,最终缓解炎症反应,减轻气管注射脂多糖诱导的急性肺损伤。误饮用百草枯所造成一系列包括氧化应激在内的毒性作用,常常使肺功能严重受损,导致 ALI。实验发现在姜黄素孵育下,百草枯预处理的正常肺成纤维细胞(WI-38VA13)的 ROS 水

平和细胞凋亡率显著降低,这可能与抑制 TXNIP/NLRP3 炎症轴有关<sup>[15]</sup>。

(三)姜黄素对神经系统疾病的生物学作用 姜黄素是治疗抑郁的复方中药的主要成分(李传朋等, 2020),并且现在研究普遍认为这种治疗机制可能与下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus pituitary adrenal axis, HPA axis)的调节相关;与多巴胺、5-羟色胺等单胺类神经递质以及脑源性神经营养因子水平失调相关;与炎症、免疫途径失调等相关<sup>[16]</sup>。在基于临床试验的 Meta 分析中,研究人员对姜黄素作为辅助方法治疗抑郁症给予了一定程度上的肯定,但这些 Meta 分析也都受到了样本数量和质量限制,需进一步评估姜黄素的临床疗效(Fusar-Poli 等, 2020)。针对上述姜黄素对神经精神疾病的治疗效果,当前临床试验多专注于研究姜黄素对于神经系统合并症的缓解作用,最终实现较高的治愈率。一项临床试验证实,持续给予 8 周的纳米姜黄素补充剂在降低糖尿病周围神经病变患者的抑郁和焦虑评分方面优于安慰剂组(Asadi 等, 2019)。在姜黄素干预神经炎症的分子机制方面, Zhang 等<sup>[17]</sup>首次发现姜黄素可通过 TREM2/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路,促进小胶质细胞的表型转化,以达到减轻神经炎症的作用。抑郁情绪可导致疼痛阈值的降低,而姜黄素可以减轻抑郁障碍、缓解术后疼痛,但这两者之间的关系和机制尚未阐明。针对神经退行性疾病,在乙醇诱导的小鼠体内、外实验中姜黄素可通过 Nrf-2/TLR4/RAGE 信号通路,抑制氧化应激、神经炎症和细胞凋亡,继而改善神经变性和认知功能障碍<sup>[18]</sup>。姜黄素还可与重金属进行螯合,抑制铅对大鼠的小脑诱导产生的氧化应激,继而改善运动、认知功能障碍以及神经元的功能<sup>[19]</sup>。

(四)姜黄素对肾组织损伤的缓解作用 姜黄素可显著减轻脂多糖诱导的急性肾损伤小鼠模型的肾组织损伤、抑制 lncRNA PVT1 的表达。并且该结果可能与姜黄素抑制 PVT1/JNK/NF- $\kappa$ B 信号通路有关<sup>[20]</sup>。Huang 等<sup>[21]</sup>发现姜黄素还可通过 miR-181a/PTEN 轴,缓解顺铂诱导的小鼠急性肾损伤的肾毒性。此外,细胞和小鼠模型实验证实姜黄素可通过抑制 NF- $\kappa$ B 和 JAK2/STAT3 信号通路,减轻败血性急性肾损伤(Zhu 等, 2020)。并且脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞实验发现,姜黄素可通过抑制巨噬细胞诱导型 C 型凝集素,继而维持 M1 巨噬细



胞的表型,最终减轻急性肾损伤<sup>[22]</sup>。姜黄素还对慢性肾病有改善作用。姜黄素可下调氧嗪酸钾诱导小鼠高尿酸血症模型的尿酸水平,进一步抑制通过尿酸激活的 NLRP3 炎症小体和 IL-1 $\beta$  水平,最终抑制由高尿酸血症导致的慢性肾脏炎症<sup>[23]</sup>。Li 等<sup>[24]</sup> 则通过乙醛酸诱导肾结石小鼠模型实验发现,姜黄素可多效地通过抗氧化应激、抗炎症、抗凋亡、抗纤维化、抑制细胞自噬机制,减少 CaOx 晶体的沉积和与其并发的肾组织损伤。但对于相关分子机制的研究,该实验只是初步发现了姜黄素至少部分通过 Nrf2 信号途径发挥抗结石的功能。

(五)姜黄素对肝组织损伤的缓解作用 姜黄素对消化系统器官(如肝、胰腺等)的病理生理性损伤的缓解机制复杂,其中经典途径与炎症细胞因子介导的免疫途径和氧化应激反应相关。姜黄素和二至丸的联合用药可抑制刀豆蛋白 A 诱导的免疫性肝炎小鼠的炎症细胞因子水平(IL-4、TNF- $\alpha$ )、下调其血清中谷草转氨酶与谷丙转氨酶水平,继而减少炎症反应,减轻肝的病理损伤。其具体机制可能与 Nrf-2 信号通路的抑制有关<sup>[25]</sup>。Luo 等<sup>[26]</sup> 对 Nrf-2 所在的分子通路进行了更为细致的研究,他们发现姜黄素的两种氢化代谢产物四氢姜黄素和八氢姜黄素可通过抑制 CYP2E 的活性和表达、激活 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1,Keap1)-核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-E2-related factor 2,Nrf2)途径,改善对乙酰氨基酚诱导下小鼠的肝损伤。姜黄素还可通过改善肠屏障功能、减少内毒素、Toll 样受体-4(Toll-like receptor-4,TLR4)和 NF- $\kappa$ B 炎症,继而缓解小鼠因高脂饮食导致的非酒精性肝脂肪变性<sup>[27]</sup>。对于非酒精性肝脂肪变的治疗方法,与 Luo 不同的是,Gheibi 等<sup>[28]</sup> 将姜黄素与熊去氧胆酸联合使用,通过大鼠实验得到了与姜黄素单独干预相似的改善结果,但这种联合治疗比姜黄素或熊去氧胆酸单独给药的效果更佳。

#### 四、结语与展望

在多分子通路的介导下,姜黄素对人体各系统、器官起到了具有积极意义的生物学作用。姜黄素可通过调控血脂水平、抑制氧化应激、调节血压,继而产生对心肌细胞、血管的抗凋亡和抗炎等保护作用。在治疗以 ALI 为代表的呼吸系统疾病中,姜黄素及其类似物还发挥了除了抗炎、抗氧化应激以外免疫

调节的作用。对于神经系统疾病,姜黄素则主要作为一种辅助疗法,对神经、精神疾病起缓解作用。此外,姜黄素还在泌尿和消化系统疾病中,缓解了相应肾、肝组织的损伤。因此,具有诸多药理特性的姜黄素有良好的研究和应用前景。但是,姜黄素的口服生物利用度比较低,因此,目前针对姜黄素结构修饰的药物研发、具有相似功能的姜黄素类似物、衍生物、代谢产物的活性筛选及其作用机制的研究具有较高的研究价值。虽然已有细胞实验、动物实验和临床试验证实姜黄素的作用机制与多通路之间的相互作用有关,但人们仍未详细阐明姜黄素在各信号通路中的具体分子机制。另外,人们仍需针对某一系统的特定疾病和患者的年龄范围进行不同梯度的临床药物浓度筛选实验,以确定安全、有效的姜黄素的使用浓度范围。本研究为未来姜黄素的联合用药以及作为生物保健药物提供了理论依据。

#### 参 考 文 献

- 1 Ashrafizadeh M, Najafi M, Makvandi P, et al. Versatile role of curcumin and its derivatives in lung cancer therapy. *J Cell Physiol*, 2020,235: 9241~9268.
- 2 Zhang L, Tao X, Fu Q, et al. Curcumin inhibits cell proliferation and migration in NSCLC through a synergistic effect on the TLR4/MyD88 and EGFR pathways. *Oncol Rep*,2019,42: 1843~1855.
- 3 Chen P, Huang HP, Wang Y, et al. Curcumin overcome primary gefitinib resistance in non-small-cell lung cancer cells through inducing autophagy-related cell death. *J Exp Clin Cancer Res*,2019,38: 254.
- 4 Bland AR, Bower RL, Nimick M, Hawkins BC, Rosengren RJ, Ashton JC. Cytotoxicity of curcumin derivatives in ALK positive non-small cell lung cancer. *Eur J Pharmacol*,2019,865: 172749.
- 5 Chen T, Zhao L, Chen S, et al. The curcumin analogue WZ35 affects glycolysis inhibition of gastric cancer cells through ROS-YAP-JNK pathway. *Food Chem Toxicol*, 2020,137: 111131.
- 6 Zhou L, Li Y, He W, et al. Mutual antagonism of Wilms' tumor 1 and  $\beta$ -catenin dictates podocyte health and disease. *J Am Soc Nephrol*, 2015,26: 677.
- 7 Kim KS, Kim NY, Son JY, et al. Curcumin ameliorates benzo[a]pyrene-induced DNA damages in stomach tissues of sprague-dawley rats. *Int J Mol Sci*, 2019,20: 5533.

- 8 Zhu P, Yang M, He H, et al. Curcumin attenuates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte injury by down-regulating Notch signaling. *Mol Med Rep*, 2019, 20 : 1541~1550.
- 9 Guan G, Lei L, Lv Q, et al. Curcumin attenuates palmitic acid-induced cell apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress in H9C2 cardiomyocytes. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38 : 655~664.
- 10 Liu Y, Liu Y, Huang X, et al. Protective effects and mechanism of curcumin on myocardial injury induced by coronary microembolization. *J Cell Biochem*, 2019, 120 : 5695~5703.
- 11 Chai YS, Chen YQ, Lin SH, et al. Curcumin regulates the differentiation of naïve CD4<sup>+</sup> T cells and activates IL-10 immune modulation against acute lung injury in mice. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125 : 109946.
- 12 Kim G, Piao C, Oh J, Lee M. Combined delivery of curcumin and the heme oxygenase-1 gene using cholesterol-conjugated polyamidoamine for anti-inflammatory therapy in acute lung injury. *Phytomedicine*, 2019, 56 : 165~174.
- 13 Qian J, Chen X, Shu S, et al. Design and synthesis novel di-carbonyl analogs of curcumin (DACs) act as potent anti-inflammatory agents against LPS-induced acute lung injury (ALI). *Eur J Med Chem*, 2019, 167 : 414~425.
- 14 Xiao Z, Xu F, Zhu X, et al. Inhibition of JNK phosphorylation by curcumin analog C66 protects LPS-induced acute lung injury. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13 : 4161~4171.
- 15 Ren Y, Yang Z, Sun Z, et al. Curcumin relieves paraquat-induced lung injury through inhibiting the thioredoxin interacting protein/NLR pyrin domain containing 3-mediated inflammatory pathway. *Mol Med Rep*, 2019, 20 : 5032~5040.
- 16 Zhang Y, Li L, Zhang J. Curcumin in antidepressant treatments: An overview of potential mechanisms, pre-clinical/clinical trials and ongoing challenges. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 127 : 243~253.
- 17 Zhang J, Zheng Y, Luo Y, et al. Curcumin inhibits LPS-induced neuroinflammation by promoting microglial M2 polarization via TREM2/TLR4/NF- $\kappa$ B pathways in BV2 cells. *Mol Immunol*, 2019, 116 : 29~37.
- 18 Ikram M, Saeed K, Khan A, et al. Natural dietary supplementation of curcumin protects mice brains against ethanol-induced oxidative stress-mediated neurodegeneration and memory impairment via Nrf2/TLR4/RAGE signaling. *Nutrients*, 2019, 11 : 108.
- 19 Abubakar K, Mailafiya MM, Danmaigoro A, et al. Curcumin attenuates lead-induced cerebellar toxicity in rats via chelating activity and inhibition of oxidative stress. *Biomolecules*, 2019, 9 : 453.
- 20 Huang W, Li X, Wang D, et al. Curcumin reduces LPS-induced septic acute kidney injury through suppression of lncRNA PVT1 in mice. *Life Sci*, 2020, 254 : 117340.
- 21 Huang SJ, Huang J, Yan YB, et al. The renoprotective effect of curcumin against cisplatin-induced acute kidney injury in mice: involvement of miR-181a/PTEN axis. *Ren Fail*, 2020, 42 : 350~357.
- 22 Tan RZ, Liu J, Zhang YY, et al. Curcumin relieved cisplatin-induced kidney inflammation through inhibiting Mincle-maintained M1 macrophage phenotype. *Phyto-medicine*, 2019, 52 : 284~294.
- 23 Chen Y, Li C, Duan S, et al. Curcumin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118 : 109195.
- 24 Li Y, Zhang J, Liu H, et al. Curcumin ameliorates glyoxylate-induced calcium oxalate deposition and renal injuries in mice. *Phytomedicine*, 2019, 61 : 152861.
- 25 李亚洲, 邵彦皓, 唐焕焕, 等. 姜黄素联合二至丸对刀豆蛋白 A 诱导的小鼠免疫性肝炎的保护作用. *时珍国医国药*, 2020, 31 : 769~773.
- 26 Luo DD, Chen JF, Liu JJ, et al. Tetrahydrocurcumin and octahydrocurcumin, the primary and final hydrogenated metabolites of curcumin, possess superior hepatic-protective effect against acetaminophen-induced liver injury; Role of CYP2E1 and Keap1-Nrf2 pathway. *Food Chem Toxicol*, 2019, 123 : 349~362.
- 27 Feng D, Zou J, Su D, et al. Curcumin prevents high-fat diet-induced hepatic steatosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice by improving intestinal barrier function and reducing endotoxin and liver TLR4/NF- $\kappa$ B inflammation. *Nutr Metab (Lond)*, 2019, 16 : 79.
- 28 Gheibi S, Ghaleh HEG, Motlagh BM, et al. Therapeutic effects of curcumin and ursodexycolic acid on non-alcoholic fatty liver disease. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115 : 108938.