

姜黄素药物代谢动力学评价与抗卵巢癌药效作用模拟分析

谢海源, 黄巍, 唐亚平, 李清, 陆青玉, 何美英, 范蓉*

广西中医药大学基础医学院, 南宁 530200

摘要:为确定姜黄素药代动力学参数和抗卵巢癌药效机制,我们利用 SwissADME、STITCH、DisGeNET、STRING、DAVID v 6.8 等数据库分析药代动力学参数,预测抗卵巢癌靶基因,构建靶蛋白互作网络,分析关键靶点 KEGG 通路。发现姜黄素符合类药性五原则,有一定的胃肠吸收性,但不能通过血脑屏障,且非 P-糖蛋白底物。姜黄素通过调控 TP53、CASP3、EGFR、ERBB2、AKT1、MTOR、STAT3、MMP2、MMP9、HIF1A、PTGS2、CCND1 等 17 个关键卵巢癌靶基因,通过调控肿瘤血管生成、肿瘤浸润转移、肿瘤细胞凋亡、肿瘤免疫、雌激素通路、肿瘤细胞增殖发展等 6 大类 16 条信号通路,发挥多途径抗卵巢癌的药理作用。

关键词:姜黄素;肿瘤;卵巢癌;信号通路;靶点

中图分类号:R966

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)4-0567-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.4.004

Pharmacokinetics evaluation of curcumin and pharmacodynamics simulation of antiovarian cancer

XIE Hai-yuan, HUANG Wei, TANG Ya-ping, LI Qing, LU Qing-yu, HE Mei-ying, FAN Rong*

Basic Medicine School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China

Abstract: To determine the pharmacokinetic parameters and anti-ovarian cancer effect of curcumin, we predicted target genes against ovarian cancer of curcumin by STITCH database, DisGeNET database etc and we constructed and analyzed the protein-interactions network and key target KEGG pathways. We discovered that curcumin was consistent with the Five Principles of drug-like and property of gastrointestinal absorption, but was not consistent with the properties of blood-brain barrier and non-p-glycoprotein substrate. Curcumin play a multi-pathway anti-ovarian cancer pharmacological role via regulates 17 key ovarian cancer target genes included TP53, CASP3, EGFR, Erbb2, AKT1, MTOR, STAT3, MMP2, MMP9, HIF1A, PTGS2, CCND1 etc. and by regulating tumor angiogenesis, tumor invasion and metastasis, tumor cell apoptosis, tumor immunity, estrogen pathway, tumor cell proliferation and development of 6 categories of 16 signal pathway.

Key words: curcumin; tumor; ovarian cancer; signaling pathways; target

中药姜黄形似姜、色黄,性温,味辛苦,归肝、脾经,具有行气散滞、活血化瘀之功效,主要含有姜黄素类成分、挥发油类成分等,现代研究表明姜黄具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降血糖、抗病毒等多种药理活性^[1]。姜黄素是中药姜黄中最重要抗癌物质之一,是从姜黄根茎中提取得到的黄色色素,其母核结构为二苯基庚炔,能靶向多个肿瘤基因蛋白、多条肿瘤相关信号通路,有望治疗癌症等恶性疾病^[2]。姜黄素抗卵巢癌效果显著,已引起国内外专家学者的

广泛关注,Pang等^[3]利用流式细胞术检测发现姜黄素能明显抑制卵巢癌的细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡。目前多项针对姜黄素类化合物的抗肿瘤研究已进入临床试验阶段,因此靶向姜黄素的制药研究,具有良好的应用前景和可行性。

现代医学研究表明卵巢癌等恶性肿瘤疾病,是由多种遗传、非遗传因素,多个靶点、通路引起的复杂性疾病,而中药活性成分往往具有多靶点、多功效的药理作用特点,传统的“一个靶点,一种疾病,一个药物”的研究模式,已很难系统、整体地阐明中药活性成分对复杂疾病的药理作用机制^[4]。随着计算机辅助药物设计和分析等新理念的相继提出,为中药及其活性成分研究带来了新的技术与方法,其

收稿日期:2019-12-12 接受日期:2020-04-24

基金项目:国家自然科学基金(81660429);广西中医药大学一方制药大学生科技创新课题(DXS2019047)

*通信作者 E-mail:fanrong6@sina.com

系统性、整体性的研究理念与中药活性成分多靶点、多途径、协同作用等特点不谋而合。本研究基于计算机模拟分析的研究思路与方法,从系统网络层面研究姜黄素对卵巢癌细胞增殖能力的影响,规避传统实验研究的盲目、不系统、耗费高、耗时长等弊端,有助于揭示姜黄素分子生物学药理机制。

1 材料与方法

1.1 活性成分选取

在 Chemicalbook 数据库 (<https://www.chemicalbook.com>) 获取姜黄素三维结构等信息,并利用 ChemBio3D Ultra 14.0 软件的 MM2 下的 Minimize Energy 模块将姜黄素结构能量最小化。

1.2 药物代谢动力学评价

用 SwissADME 服务器分析姜黄素原型的药代动力学参数,探讨姜黄素的成药性、血脑屏障透过率、胃肠吸收、以及肝药酶抑制等药物代谢动力学参数。

1.3 姜黄素靶点预测

本研究通过数据库检索和分子构效关系找靶两种策略,挖掘姜黄素潜在的作用靶点。首先,将姜黄素导入 STITCH 化合物-靶蛋白关联网络数据库 (<http://stitch.embl.de/>),设置参数为“highest confidence = 0.9”高置信度,利用数据库挖掘的方法寻找姜黄素潜在靶点。其次,利用 SwissTarget Prediction 靶点搜寻服务器 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>),基于姜黄素分子结构,反向寻找其潜在药效靶点。最后,将两种方法挖掘的得到的靶点整合,建立姜黄素潜在靶点集合。

1.4 卵巢癌相关基因集合的构建

运用 GeneCards、DisGeNET、OpenTargets 数据库检索获取卵巢癌相关基因。将以上数据库获取的卵巢癌基因按照相关程度打分 score 值从高到低排列,依次取评分高的前 100 个基因,筛除重复后合并,构建卵巢癌基因集合。

1.5 姜黄素靶点-卵巢癌基因关联网络构建

利用 STRING 数据库构建“姜黄素靶点-卵巢癌

基因”相互作用网络,定义来源为“Homo sapiens”(智人)进行分析,最低相互作用阈值设为“medium confidence = 0.4”中等。网络拓扑参数度值 (degree)、介数 (betweenness)、最短路径 (closeness) 中心性是判断一个网络节点重要性的三个主要拓扑参数,度值、介数、最短路径越大,节点在该网络就越重要。本研究以度值、介数、最短路径的“中位数”为临界值,筛选出临界值以上的抗卵巢癌靶点,确定为姜黄素抗卵巢癌关键靶点,进行下一步研究。

1.6 KEGG 通路研究

利用 DAVID v 6.8 服务器对姜黄素关键抗卵巢癌靶点进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析,筛选出 P -value < 0.05 的癌症通路,研究其抗卵巢癌通路与作用途径。

1.7 靶点分子对接验证

用分子对接服务器 SystemsDock 和分子对接软件 Autodock vina 验证姜黄素与主要抗卵巢癌靶点的亲和力大小。SystemsDock 是基于 Autodock vina 分子对接算法的一款高精度对接服务器,运算速度快、准确率高。对接打分 (docking score) 值代表了配体与受体的亲和力情况,其中 docking score < 4.25 说明分子和靶标亲和力不强, docking score > 4.25 说明分子和靶标有中等亲和力, docking score > 5 说明分子和靶标有较强的亲和力, docking score > 7 说明分子和靶标有强烈的亲和力。

2 结果

2.1 姜黄素药物代谢动力学评价

将姜黄素 SMILES 代码导入 SwissADME 服务器,分析了姜黄素原型的药代动力学参数。如表 1、图 2 所示,姜黄素基本符合 Lipinski 类药五原则,具有较好的成药性和一定的胃肠吸收性,但不能通过血脑屏障,且非 P-糖蛋白底物。姜黄素对肝药酶 CYP2C9、CYP3A4 具有一定抑制性,对 CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 未表现抑制活性。

表 1 姜黄素的药物代谢动力学评价

Table 1 Pharmacokinetic evaluation of curcumin

类别 Category	姜黄素参数 Curcumin parameter	标准值 Standard parameter
分子量 Molecular weight (g/mol)	368.38	< 500
氢键给体 Number of H-bond donors	2	< 5
氢键受体 Number of H-bond acceptors	6	< 10
亲脂性平均系数 Consensus Log P_{ow}	3.15	< 5
可旋转键的数量 Number of rotatable bonds	8	≤ 10

续表 1 (Continued Tab. 1)

类别 Category	姜黄素参数 Curcumin parameter	标准值 Standard parameter
血脑屏障 Blood-brain barrier permeant	否	无
胃肠吸收 Gastrointestinal absorption	高	无
P-糖蛋白底物 P-glycoprotein substrate	否	无
极性 Topological polar surface area	TPSA = 93.06Å ²	20Å ² < TPSA < 130Å ²
CYP1A2 抑制 CYP1A2 inhibitor	否	无
CYP2C19 抑制 CYP2C19 inhibitor	否	无
CYP2C9 抑制 CYP2C9 inhibitor	是	无
CYP2D6 抑制 CYP2C19 inhibitor	否	无
CYP3A4 抑制 CYP2C19 inhibitor	是	无

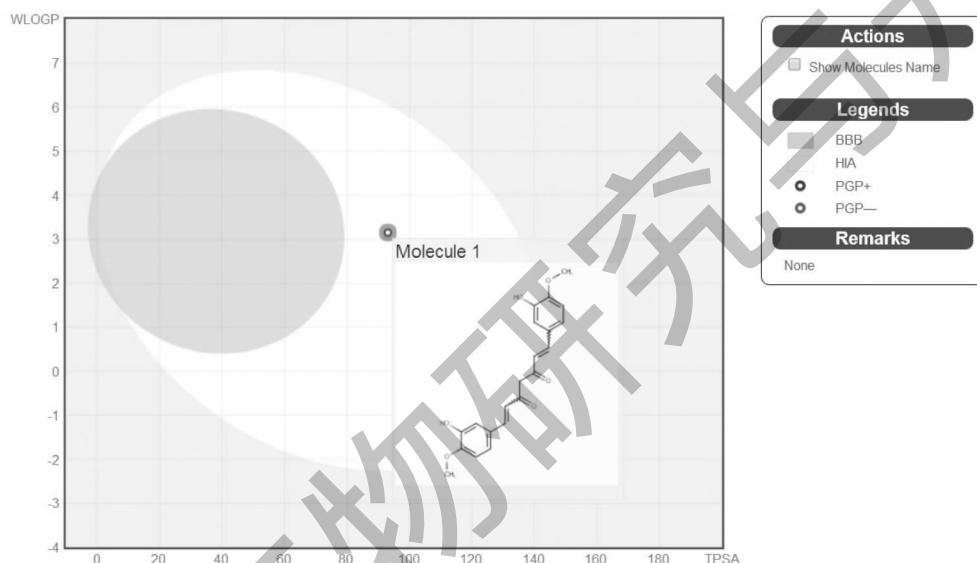


图 1 姜黄素的药代参数

Fig. 1 Medicine generation parameters of curcumin

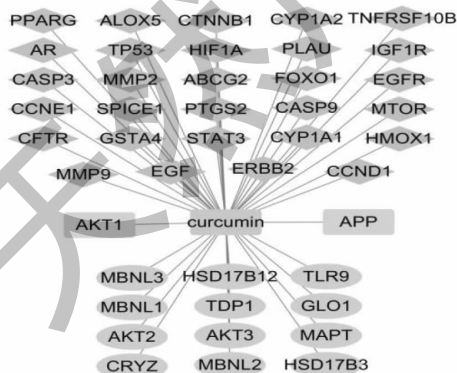


图 2 姜黄素的潜在靶点

Fig. 2 Potential targets of curcumin

注:菱形为 STITCH 数据库得到的靶点;椭圆为 SWISS 服务器得到的靶点;方形为两数据库重复的靶点。Note: The targets of the diamond in the STITCH database; The targets of ellipse in the SWISS database; The targets the square in the both database.

2.2 姜黄素靶点预测

如图 2 所示,利用 SWISS 服务器和 STITCH 服务器分别预测得到 14 个和 31 个姜黄素潜在靶点,其中重复靶点有 2 个。姜黄素潜在靶点种类广泛,包括 TP53 原癌基因、CASP3 凋亡基因、HIF1A、AR 等细胞因子和激素等,表现出明显的多靶点效应。

2.3 姜黄素靶点-卵巢癌基因网络

以“ovarian carcinoma”为关键词,分别在 GeneCards、DisGeNET 和 OpenTargets 数据库搜索与卵巢癌相关的靶基因,提取三个数据库相关分数前 100 的靶基因并筛选重复,得到 174 个相关的卵巢癌基因。利用 STRING 数据库,将 43 个姜黄素靶点与 174 个卵巢癌基因构建关联网络。如图 3 所示,姜黄素靶点与卵巢癌基因能构成了复杂关联网络,含

3 753 条关联连线,涉及到基因融合、基因共表达等 多种关联关系。

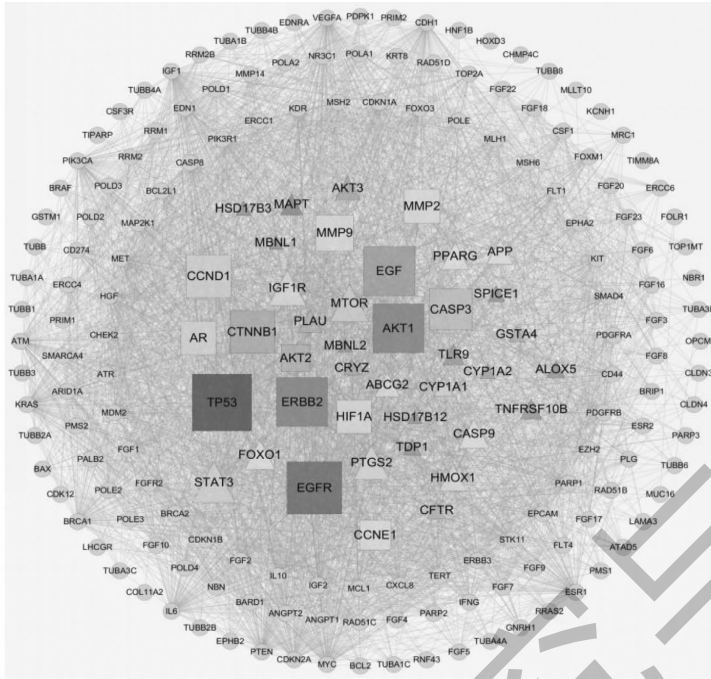


图 3 姜黄素靶点-卵巢癌基因关联网络

Fig. 3 The association network of curcumin targets - ovarian cancer gene

注:圆形为卵巢癌基因;三角形为姜黄素靶点;方形为姜黄素和卵巢癌重复的基因。Note:The circular is ovarian cancer gene;The triangle is curcumin targets;The square is duplicate gene of curcumin and ovarian.

表 2 给出了姜黄素的主要抗卵巢癌靶点及网络数据。可以看到,网络的度值中数为 42、介数中数为 2.47×10^{-3} 、最短路径中数为 5.29×10^{-1} 。如表

2 所示,共得到 17 个姜黄素靶点,度值、介数、最短路径均大于中数“临界值”,以其为姜黄素抗卵巢癌的关键靶点,进行下一步研究。

表 2 姜黄素的主要抗卵巢癌靶点及网络数据

Table 2 The main anti-ovarian cancer targets and its network data of curcumin

靶点 Target	度值 Degree	介数 Betweenness	最短路径 Closeness
TP53	129	1.09×10^{-1}	7.42×10^{-1}
EGFR	116	4.70×10^{-2}	7.10×10^{-1}
AKT1	106	3.70×10^{-2}	6.84×10^{-1}
ERBB2	106	3.69×10^{-2}	6.72×10^{-1}
EGF	107	2.62×10^{-2}	6.70×10^{-1}
CTNNB1	88	2.21×10^{-2}	6.39×10^{-1}
CCND1	89	7.69×10^{-3}	6.31×10^{-1}
CASP3	83	1.42×10^{-2}	6.29×10^{-1}
STAT3	84	7.51×10^{-3}	6.21×10^{-1}
MTOR	73	9.11×10^{-3}	5.98×10^{-1}
IGF1R	67	4.24×10^{-3}	5.81×10^{-1}
HIF1A	61	3.71×10^{-3}	5.81×10^{-1}
AR	62	6.52×10^{-3}	5.78×10^{-1}

续表 2(Continued Tab. 2)

靶点 Target	度值 Degree	介数 Betweenness	最短路径 Closeness
PTGS2	63	4.47×10^{-3}	5.74×10^{-1}
MMP9	69	3.53×10^{-3}	5.74×10^{-1}
MMP2	64	3.41×10^{-3}	5.68×10^{-1}
CCNE1	50	2.47×10^{-3}	5.55×10^{-1}

2.4 KEGG 通路富集

表 3 和图 4 给出了姜黄素 17 个抗卵巢癌关键靶点的 KEGG 通路富集结果,可以看到 6 大类 16 条与癌症密切相关的 KEGG 通路(P -value < 0.01)被筛选出。具体包括:①肿瘤血管生成相关的缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路;②肿瘤浸润转移相关的黏着斑(focal adhesion)、黏着斑连接(adherens junction)

tion)通路;③肿瘤细胞凋亡相关的 p53 信号通路、凋亡通路;④肿瘤免疫相关的肿瘤坏死因子(TNF)通路;⑤雌激素通路;⑥肿瘤细胞增殖相关的 Cell cycle、PI3K/Akt、Ras、MAPK、ErbB、Jak-STAT、Wnt、FoxO、Rap1 等通路。富集结果显示,姜黄素可能通过调节以上 KEGG 通路,发挥抗卵巢癌的作用。

表 3 KEGG 通路
Table 3 KEGG pathways

KEGG 通路 KEGG pathways	在 KEGG 通路中的抗卵巢癌靶基因 Target genes of anti-ovarian carcinoma in KEGG pathways	P
肿瘤血管生成 Tumor angiogenesis		
HIF-1 signaling pathway	AKT1、EGFR、EGF、ERBB2、HIF1A、IGF1R、MTOR、STAT3	8.5×10^{-10}
肿瘤浸润转移 Tumor metastasis		
Focal adhesion	AKT1、CTNNB1、CCND1、EGFR、EGF、ERBB2、IGF1R	4.2×10^{-6}
Adherens junction	CTNNB1、EGFR、ERBB2、IGF1R	5.4×10^{-4}
肿瘤细胞凋亡 Tumor cell apoptosis		
p53 signaling pathway	CASP3、CCND1、CCNE1、TP53	4.5×10^{-4}
Apoptosis	AKT1、CASP3、TP53	8.8×10^{-3}
肿瘤免疫 Tumor immune		
TNF signaling pathway	AKT1、CASP3、MMP9、PTGS2	1.8×10^{-3}
激素调节 Hormonal regulation		
Estrogen signaling pathway	AKT1、EGFR、MMP2、MMP9	1.4×10^{-3}
肿瘤细胞增殖 Tumor cell proliferation		
Cell cycle	CCND1、CCNE1、TP53	3.3×10^{-2}
PI3K-Akt signaling pathway	AKT1、CCND1、CCNE1、EGFR、EGF、IGF1R、MTOR、TP53	5.8×10^{-6}
Ras signaling pathway	AKT1、EGFR、EGF、IGF1R	1.4×10^{-2}
MAPK signaling pathway	AKT1、CASP3、EGFR、EGF、TP53	2.3×10^{-3}
ErbB signaling pathway	AKT1、EGFR、EGF、ERBB2、MTOR	3.9×10^{-5}
Jak-STAT signaling pathway	AKT1、CCND1、STAT3	4.4×10^{-2}
Wnt signaling pathway	CTNNB1、CCND1、TP53	4.0×10^{-2}
FoxO signaling pathway	AKT1、CCND1、EGFR、EGF、IGF1R、STAT3	9.6×10^{-6}
Rap1 signaling pathway	AKT1、CTNNB1、EGFR、EGF、IGF1R	1.2×10^{-3}

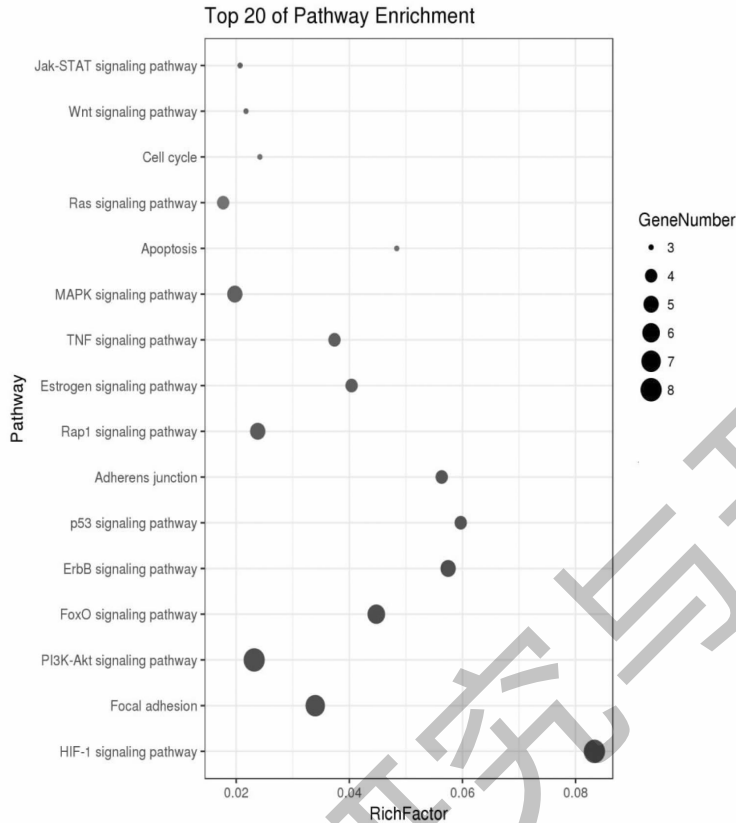


图4 KEGG 信号通路富集

Fig. 4 Enrichment of KEGG signaling pathways

2.5 靶点验证

利用 SystemsDock 服务器对姜黄素和 17 个关键抗卵巢癌靶标进行分子对接。从表 4 可知,姜黄素与 17 个抗卵巢癌靶标分子的对接分数均大于 4.25,姜黄素与 *EGFR*、*TP53*、*AKT1*、*ERBB2*、*CASP3*、*MTOR*、*STAT3*、*HIF1A*、*MMP2*、*PTGS2* 等 17 个靶标均属于有效结核,良好的亲和活性也体现了本研究的可靠性。就其中第一个靶点 *EGFR* 为例,图 5 给出

了 *EGFR* 抑制剂 W2R 和姜黄素分子对接对比,从图可以看出姜黄素与 *EGFR* 抑制剂 W2R 作用情况基本类似,能有效结合与 *EGFR* 的活性中心,与 Leu718、Phe723、Val726、Ala743、Lys745、Met766、Thr790、Met793、Leu844、Thr854、Asp855、Phe856、Gly857 等关键的氨基酸残基相互作用,从而抑制 *EGFR* 活性达到抗肿瘤的药理效果。

表4 姜黄素分子对接结果

Table 4 Molecular docking of curcumin

核心靶标 Key target	PDB 编号 PDB ID	对接打分 Docking score
<i>EGFR</i>	3w2s	5.126 **
<i>TP53</i>	2I00	4.742 *
<i>AKT1</i>	4ekL	5.289 **
<i>ERBB2</i>	3PP0	5.164 **
<i>EGF</i>	5FMA	6.676 **
<i>CTNNB1</i>	4EV8	8.204 ***
<i>CCND1</i>	1O19	6.352 **

五原则,具有较好的成药性和一定的胃肠吸收性,但不能通过血脑屏障,且非 P-糖蛋白底物。另外,姜黄素对肝药酶 CYP2C9、CYP3A4 具有一定抑制性,对 CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 不具有抑制性。Zhang 等^[8]建立血脑脊液屏障模型,发现姜黄素为血脑脊液屏障低渗透性药物,通过性较差;Hou 等^[9]发现姜黄素能抑制 CYP3A4 的表达;Volak 等^[10]发现姜黄素对 CYP1A2、CYP2D6 等肝药酶的影响较小,这些均与本研究结果一致。可见,用计算机模拟来分析中药小分子药代动力学参数,真实性良好、为后续合理开发姜黄素生物药剂提供了参考。

模拟分析表明,姜黄素能直接、间接的调控 *TP53*、*CASP3*、*EGFR*、*ERBB2*、*AKT1*、*MTOR*、*STAT3*、*MMP2*、*MMP9*、*HIF1A*、*PTGS2*、*CCND1* 等 17 个卵巢癌相关基因,实现多靶点抗肿瘤效果。Yuan 等^[11]通过 Western blot 法检测肿瘤细胞 p53 (*TP53*) 和 caspase-3 (*CASP3*) 的表达,发现姜黄素作用 48 h 后能明显提高肿瘤细胞 p53 和活化 caspase-3 含量,诱导肿瘤细胞的凋亡。*EGFR* 与 *ERBB2* 均为表皮生长因子受体家族成员,其异常激活能促进 SKOV3 卵巢癌细胞的恶性增殖^[12],Yang 等^[13]发现姜黄素能促进卵巢癌细胞凋亡,其机制与下调 *EGFR* 表达相关。Zhang 等^[14]发现姜黄素能降低 Akt、mTOR (*MTOR*) 蛋白表达水平,抑制 T2 卵巢癌细胞株增殖,其 8 h 的 IC₅₀ 为 21.2 μmol/L。Duan 等^[15]通过 Western blot 方法发现姜黄素衍生物能抑制 *STAT3* 及基质蛋白酶 *MMP2*、*MMP9* 的表达,剂量依赖性的抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的侵袭和转移。HIF-1α 是治疗恶性肿瘤的一个新的靶点,Wan 等^[16]利用 ELISA 检测发现姜黄素能抑制人胰腺癌 HIF-1α 发挥抗肿瘤作用,提示姜黄素可能通过调控 *HIF1A* 发挥相似的抗卵巢癌作用。Pan 等^[17]报道了姜黄素能调控环氧酶 2 (*PTGS2*)、G1/S-特异性周期蛋白 Cyclin D1 (*CCND1*)、*EGFR* 等抑制卵巢癌的增殖发展。总之,本研究通过关联网络筛选出的姜黄素关键抗卵巢癌靶点与当前许多研究相互佐证,说明姜黄素能通过调控以上“多靶点”来实现抗卵巢癌的作用。

对姜黄素 17 个核心抗卵巢癌靶标进行 KEGG 通路富集研究,发现姜黄素能调控肿瘤血管生成、肿瘤浸润转移、肿瘤细胞凋亡、肿瘤免疫、雌激素通路、肿瘤细胞增殖发展等 6 大类 16 条信号通路,发挥多途径抗卵巢癌的药理作用。Li 等^[18]研究发现姜黄

素具有抗肿瘤血管的作用,主要是通过 HIF-1α、VEGF 等途径实现的。Liu 等^[19]研究表明姜黄素能通过调节黏着斑蛋白含量,抑制肿瘤细胞的迁移、转移,实现抗肿瘤浸润转移的作用。说明姜黄素具有抗肿瘤血管生成、抗浸润转移的作用,且与本研究富集的 HIF-1α、黏着斑 (focal adhesion)、黏着斑连接 (adherens junction) 通路相符。Fu 等^[20]发现姜黄素能通过 p53 通路调控肿瘤细胞的自噬、凋亡、扩散;Lin 等^[21]通过实验表明姜黄素能降低 TNF-α 等免疫因子含量,促进肿瘤细胞凋亡;与本研究的富集结果相似,表明姜黄素能通过调控 p53 通路、调控免疫因子 TNF-α,诱导肿瘤细胞的凋亡。本研究还发现姜黄素能调控 Cell cycle、PI3K/Akt、Ras、Rap1、MAPK、ErbB、Jak-STAT、Wnt、FoxO 等与肿瘤细胞增殖密切相关的信号通路。Wang 等^[3]综述报道了姜黄素能靶向 p53、Ras、PI3K、AKT 等信号通路,具有良好的抗癌效果、且几乎无不良反应。Wang 等^[22]通过生物信息学技术发现姜黄素主要是通过调控 MAPK 通路,抑制卵巢癌的发生和发展。Liu 等^[23]利用荧光素酶检测和免疫印迹技术,发现姜黄素有很强的 STAT3 信号通路抑制作用,能抑制肿瘤细胞的生长增殖。Zhu 等^[24]发现 Wnt 信号通路能介导姜黄素抑制显著肿瘤细胞的增殖分化,临床治疗肿瘤效果确切。Zhang 等^[25]在研究中发现姜黄素不仅能抑制 Akt 信号通路活化,还对 Akt 下游的 FoxO 信号通路有明显的抑制作用,从而抑制肿瘤细胞活性。综上,姜黄素能通过多条信号通路抑制卵巢癌细胞的增殖发展。为明确本研究靶点的准确性,在 SystemsDock 服务器对 17 个关键抗卵巢癌靶标进行分子对接,发现姜黄素与 17 个靶标均有较好的亲和力,说明本研究靶标预测准确可靠,也进一步反应了本研究关联网络、KEGG 通路富集以及最后结果结论的可靠性。

综上,本研究通过计算机模拟分析技术,研究了姜黄素的基本药动学参数,发现其成药性良好;姜黄素能作用于 17 个核心抗卵巢癌靶标、调控 6 大类 16 条抗卵巢癌信号通路,发挥多途径抗卵巢癌药理作用,具有“多靶点-多通路-多途径”抑制卵巢癌的良好药理作用。本研究为后续姜黄素药理作用机制的探讨以及新型药剂的开发提供了参考。

参考文献

- 1 Zhong Y, Huang QL, Mo MM, et al. Protective effects and

- mechanism of curcumin against H_2O_2 induced oxidative injury on HT29 cell[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2019, 31:401-407.
- 2 Wang ZX, Feng Y, Liu F, et al. Research progress of curcumin targeted therapy for cancer[J]. J Hubei Univ Sci Tech: Med Sci(湖北科技学院学报:医学版), 2019, 33(1):86-89.
 - 3 Pang JL, Chen XY, Chen JJ, et al. Study on apoptosis of ovarian cancer COV504 cells induced by curcumin through Fas/FasL pathway[J]. Chin J Reprod Health(中国妇幼保健), 2016, 31:3600-3602.
 - 4 Li ST, Zhang LC, La XQ, et al. The mechanism of BPIS against breast cancer based on network pharmacology[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2019, 31:1339-1349.
 - 5 Di W, Hu Y. Big Data Research on ovarian cancer[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet(中国实用妇科与产科杂志), 2018, 34(1):18-22.
 - 6 Wang BL, Liu ZQ, Zou SQ. Chinese medicine injection combined with chemotherapy drugs in treatment of ovarian cancer: a network meta-analysis[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2019, 30:123-130.
 - 7 Yuan J, Zhao JN, Li ZL. Advances in research methods of liver drug metabolizing enzymes and effects of traditional Chinese medicine[J]. J Sichuan Tradit Chin Med(四川中医), 2007, 25(6):33-35.
 - 8 Zhang HW. Determination of curcumin liver metabolites *in vitro* and study on the blood-brain Ridge fluid barrier model of curcumin and its metabolites *in vitro*[D]. Zhangjiakou: Hebei North University(河北北方学院), 2018.
 - 9 Hou XL, Takahashi K, Kinoshita N, et al. Possible inhibitory mechanism of curcuma drugs on CYP3A4 in α , 25 dihydroxyvitamin D3 treated Caco-2 cells[J]. Int J Pharm, 2007, 337:169-177.
 - 10 Volak LP, Ghirmai S, Cashman JR, et al. Curcuminoids inhibit multiple human cytochromes P450, UDP-glucuronosyltransferase, and sulfotransferase enzyme, whereas piperine is a relatively selective CYP3A4 inhibitor[J]. Drug Metab Dispos, 2008, 36:1594-1605.
 - 11 Yuan XW, Huang XF. Effect of curcumin to proliferation and apoptosis in osteosarcoma cells[J]. China Med Pharm(中国医药科学), 2017, 7(13):30-58.
 - 12 Lu YM. Expressions and clinical significances of EGFR and C-erbB-2 in ovarian serous cystadenocarcinoma[J]. J Chin Med Univ(中国医科大学学报), 2004, 2:147-149.
 - 13 Yang HX. Effect of Curcumin on apoptosis of ovarian cancer cells[J]. Shandong Med J(山东医药), 2012, 52(46):37-39.
 - 14 Zhang Z. Correlation between curcumin reversing platinum resistance and autophagy and AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer[D]. Shenyang: China Medical University(中国医科大学), 2018.
 - 15 Duan HX. Effect of didemethoxycurcumin-mediated Stat3 signaling pathway on invasion and metastasis of ovarian cancer cells[D]. Xi'an: Fourth Military Medical University(空军军医大学), 2011.
 - 16 Wan YJ, Zhang BT, Song W, et al. Effect of curcumin on the expression of HIF-1 α in PANC-1 under hypoxic condition[J]. Chin Healthcare Innov(中国医疗前沿), 2011, 6(21):11-12.
 - 17 Pan W, Song XZ, Wan YS. The role of AMP-activated protein kinase in CaOV3 ovarian cancer cell apoptosis induced by curcumin[J]. Prog Mod Biomed(现代生物医学进展), 2009, 9:637-640.
 - 18 Li SS, Sun J. Effects of curcumin on the expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cells[J]. J Chin Med Univ(中国医科大学学报), 2014, 43:222-225.
 - 19 Liu L. Atomic force microscope-related study on apoptosis effect induced by combination of cinobutacini and curcumin in human cervical carcinoma hela cell[J]. Liaoning J Tradit Chin Med(辽宁中医杂志), 2013, 40:207-210.
 - 20 Fu H, Wang C, Yang D, et al. Curcumin regulates proliferation, autophagy, and apoptosis in gastric cancer cells by affecting PI3K and P53 signaling[J]. J Cell Physiol, 2018, 233:4634-4642.
 - 21 Lin WX, Qu JW, Sun XS, et al. Anti-tumor effect of curcumin on triple-negative breast cancer mouse model and its mechanism[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med(广州中医药大学学报), 2017, 34:404-408.
 - 22 Wang YZ, Ren F, Luan NN. Bioinformatics prediction analysis of curcumin in ovarian cancer[J]. J Mod Oncol(现代肿瘤医学), 2017, 25:3924-3928.
 - 23 Liu Y, Wang X, Zeng S, et al. The natural polyphenol curcumin induces apoptosis by suppressing STAT3 signaling in esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37:303-303.
 - 24 Zhu JY, Yang X, Chen Y, et al. Curcumin suppresses lung cancer stem cells via inhibiting Wnt/ β -catenin and Sonic Hedgehog pathways[J]. Phytother Res, 2017, 31:680-688.
 - 25 Zhang L. Study on Akt-FoxO1 pathway in curcumin-induced apoptosis of MDA-MB-468 breast cancer cells[D]. Shanghai: East China Normal University(华东师范大学), 2012.