

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.35.006

姜黄素对人鼻咽癌 CNE-2 细胞增殖及凋亡的影响*

李文全¹,曹忠胜^{1△},钱伟²

(1. 苏州大学附属第二医院耳鼻喉科,江苏苏州 215000;2. 镇江第一人民医院耳鼻喉科,江苏镇江 212002)

[摘要] **目的** 探讨姜黄素对人鼻咽癌(NPC)CNE-2 细胞增殖及凋亡的影响。**方法** 不同浓度(0、10、20、40、60 $\mu\text{mol/L}$)姜黄素处理 NPC 细胞株 CNE-2,利用噻唑蓝(MTT)实验检测 CNE-2 细胞增殖活性,利用流式细胞仪检测 CNE-2 细胞周期及凋亡率,利用 Hoechst33258 荧光染色法观察细胞凋亡情况。**结果** 姜黄素可明显抑制 CNE-2 细胞增殖作用,且随姜黄素浓度增加,CNE-2 细胞抑制率呈上升趋势($P<0.05$),姜黄素作用 CNE-2 细胞 24、48、72 h 的半抑制浓度(IC_{50})分别为(23.54 ± 0.36)、(18.31 ± 0.42)、(8.56 ± 0.37) $\mu\text{mol/L}$,即姜黄素可明显抑制 CNE-2 细胞增殖作用,且呈现明显浓度、时间依赖性;流式细胞检测结果显示,0、10、20、40、60 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理 CNE-2 细胞,凋亡率随着姜黄素浓度增加而上升;荧光染色结果可见,CNE-2 细胞未给予姜黄素处理,细胞呈圆形或者椭圆形,细胞核大小均匀一致,染色质分布均匀的淡蓝色荧光;10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理 CNE-2 细胞 24 h 后,细胞胞体缩小,细胞核染色质凝聚,呈颗粒状亮蓝色荧光;20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理 CNE-2 细胞 24 h 后,细胞出现胞体缩小,细胞核浓缩、染色质不均匀,出现凋亡小体,甚至出现核碎裂;40 和 60 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理 CNE-2 细胞 24 h 后,细胞凋亡小体数量增多,出现大量核碎裂。**结论** 姜黄素对 NPC 细胞株 CNE-2 细胞增殖具有明显抑制作用,且促进 CNE-2 细胞凋亡。

[关键词] 姜黄素;鼻咽肿瘤;CNE-2 细胞;细胞增殖;凋亡**[中图分类号]** R739.63**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)35-4917-03

Effects of curcumin on proliferation and apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-2*

Li Wenquan¹,Cao Zhongsheng^{1△},Qian Wei²

(1. Department of ENT, the Second Affiliated Hospital, Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215000, China;

2. Department of ENT, Zhenjiang Municipal First People's Hospital, Zhenjiang, Jiangsu 212002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of curcumin on proliferation and apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma (NPC) cell line CNE-2. **Methods** The CNE-2 cells were treated by different concentrations (0, 10, 20, 40, 60 $\mu\text{mol/L}$) of curcumin. The proliferation activity of CNE-2 cells was detected by MTT assay, the cell cycle and apoptosis rate of CNE-2 were detected by using the flow cytometry (FCM), and the apoptosis was observed by Hoechst33258 fluorescence staining. **Results** Curcumin could significantly inhibit the proliferation of CNE-2 cells, moreover which was increased with curcumin concentration increase, the inhibitory rate of CNE-2 cells showed an increasing trend ($P<0.05$), the half inhibitory concentrations (IC_{50}) of curcumin acting on CNE-2 cells at 24, 48, 72 h were (23.54 ± 0.36), (18.31 ± 0.42) and (8.56 ± 0.37) $\mu\text{mol/L}$ respectively. Curcumin could significantly inhibit the proliferation effect of CNE-2 cells, showing the apparent concentration and time dependence. The FCM detection results showed that in treating CNE-2 cells by 0, 10, 20, 40, 60 $\mu\text{mol/L}$ of curcumin, the apoptosis rate was increased with the curcumin concentration increase; the fluorescence staining results showed that CNE-2 cells without curcumin treatment were round or oval, the cell nuclei were uniform in size, chromatin distribution showed the homogeneous light blue fluorescence; after 24 h of 10 $\mu\text{mol/L}$ curcumin treatment, the CNE-2 cell body was shrunk and cell nuclear chromatin was condensed, showing granular bright blue fluorescence; after 24 h of 20 $\mu\text{mol/L}$ curcumin treatment, the cell body was shrunk, nuclear was condensed, chromatin was uneven, apoptotic bodies appeared, and even the nuclear fragmentation appeared; after 24 h of 40 $\mu\text{mol/L}$ and 60 $\mu\text{mol/L}$ curcumin treatment, the number of apoptotic cells was increased, a large number of nuclear fragmentation appeared. **Conclusion** Curcumin has a significant inhibitory effect on the proliferation of NPC cell line CNE-2, moreover promotes the apoptosis of CNE-2 cells.

[Key words] curcumin; nasopharyngeal neoplasms; CNE-2 cells; cell proliferation; apoptosis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国最为常见的恶性肿瘤之一,在我国南方地区发病率较高^[1-2]。NPC 由于组织结构特殊,生长位置较深,常不易发现,且手术切除困难,临床上主要以高剂量放疗为主要治疗手段^[3]。但是放疗在起到一定治疗效果的同时,也给患者带来了巨大的痛苦及不

良反应,长时间放疗还可导致耐药性的产生,因此,开发新的高效低毒治疗药物仍是目前治疗 NPC 的关键。姜黄素因具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化等药理作用^[4],是目前抗肿瘤药物研究的热点。大量研究表明,姜黄素对胃癌、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤具有明显的抑制作用^[5]。本研究旨在探讨姜黄素对 NPC 细胞

* 基金项目:2011 年江苏省六大人才高峰项目(2011-021);江苏省苏州市科技局资助项目(SYS201233)。 作者简介:李文全(1980—),主治医师,硕士,主要从事耳鼻喉头颈外科疾病治疗研究。 △ 通信作者,E-mail:cao40181@163.com。

株 CNE-2 细胞增殖及凋亡的影响,为姜黄素治疗 NPC 的可行性提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞系 NPC 细胞株 CNE-2 细胞,购自中国科学院肿瘤细胞库。

1.1.2 主要仪器与试剂 姜黄素、二甲基亚砜(DMSO)、噻唑蓝(MTT)试剂盒(美国 Sigma 公司),新生小牛血清、RPM11640 培养基(杭州四季青生物公司),细胞周期及凋亡检测试剂盒(碧云天生物研究所),Hoechst33258 荧光染料(美国 Biotium 公司);二氧化碳(CO₂)培养箱(美国 Thermo Fisher 公司),FACSCalibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及处理 将 NPC 细胞株 CNE-2 细胞接种于 RPM11640 培养基中(含 10% 小牛血清、100 U/mL 青霉素、100 μg/mL 链霉素),5% CO₂ 培养箱 37 °C 恒温培养,每 24~48 小时更换培养液,经过 3 次传代稳定后,取对数生长期细胞进行实验研究。配制 0、10、20、40、60 μmol/L 的姜黄素分别作用于 CNE-2 细胞 24、48、72 h。

1.2.2 MTT 实验 利用 MTT 实验检测不同浓度姜黄素处理后对 CNE-2 细胞增殖的影响,具体操作严格按照试剂盒使用说明进行。细胞增殖抑制率=(1-处理组吸光度值/对照组吸光度值)×100%,半抑制浓度(IC₅₀)为细胞增殖抑制率达 50% 时的药物浓度。

1.2.3 流式细胞仪检测 CNE-2 细胞周期及凋亡率 利用 FACSCalibur 流式细胞仪检测 CNE-2 细胞周期及凋亡率情况,具体操作严格按照仪器及试剂盒使用说明进行。

1.2.4 Hoechst33258 荧光染色 利用 Hoechst33258/碘化丙啶(PD)荧光染色法观察细胞凋亡情况,倒置荧光显微镜下观察 CNE-2 细胞的形态。以弥散均匀蓝色荧光者为 CNE-2 活细胞,细胞质或细胞核出现致密浓染颗粒状荧光者为凋亡细胞,计算 CNE-2 细胞凋亡率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

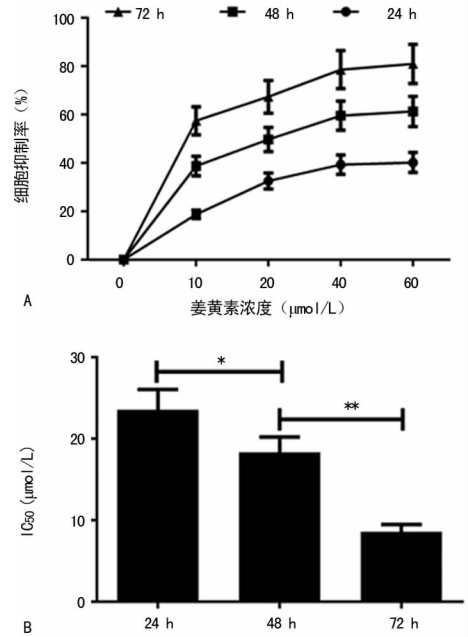
2 结果

2.1 姜黄素对 CNE-2 细胞增殖作用的影响 10、20、40、60 μmol/L 姜黄素可明显抑制 CNE-2 细胞增殖作用,且随姜黄素浓度增加,CNE-2 细胞抑制率呈上升趋势($P < 0.05$);姜黄素作用 CNE-2 细胞 24、48、72 h 的 IC₅₀ 分别为(23.54 ± 0.36)、(18.31 ± 0.42)、(8.56 ± 0.37) μmol/L,见表 1、图 1。

2.2 姜黄素对 CNE-2 细胞凋亡的影响 流式细胞检测结果显示,0、10、20、40 及 60 μmol/L 姜黄素处理 CNE-2 细胞 24 h 后,CNE-2 细胞凋亡率随着姜黄素浓度增加而上升,其中 40 μmol/L 和 60 μmol/L 姜黄素作用条件下细胞凋亡率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 2。

2.3 姜黄素对 CNE-2 细胞凋亡形态学的影响 荧光染色结果可见,未经姜黄素(0 μmol/L)处理 CNE-2 细胞培养 24 h 后,细胞呈圆形或者椭圆形,细胞核大小均匀一致,染色质分布均匀的淡蓝色荧光;10 μmol/L 姜黄素处理 CNE-2 细胞 24 h

后,细胞胞体缩小,细胞核染色质凝聚,呈颗粒状亮蓝色荧光;20 μmol/L 姜黄素处理 CNE-2 细胞 24 h 后,细胞出现胞体缩小,细胞核浓缩、染色质不均匀,出现凋亡小体,甚至出现核碎裂;40、60 μmol/L 姜黄素处理 CNE-2 细胞 24 h 后,细胞凋亡小体数量增多,出现大量核碎裂,见图 3。



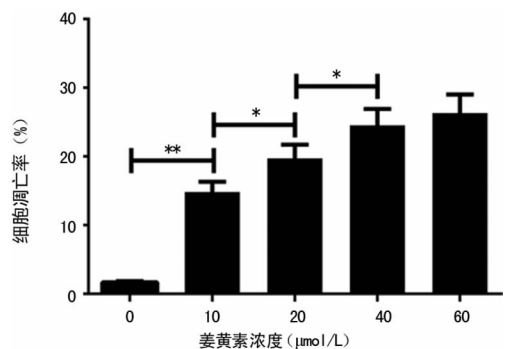
A:姜黄素处理 CNE-2 细胞的生长抑制曲线;B:姜黄素处理 CNE-2 细胞不同时间 IC₅₀; * : $P < 0.05$; ** : $P < 0.01$

图 1 姜黄素对 CNE-2 细胞增殖的影响

表 1 不同浓度姜黄素处理 CNE-2 细胞的抑制率($\bar{x} \pm s, \%$)

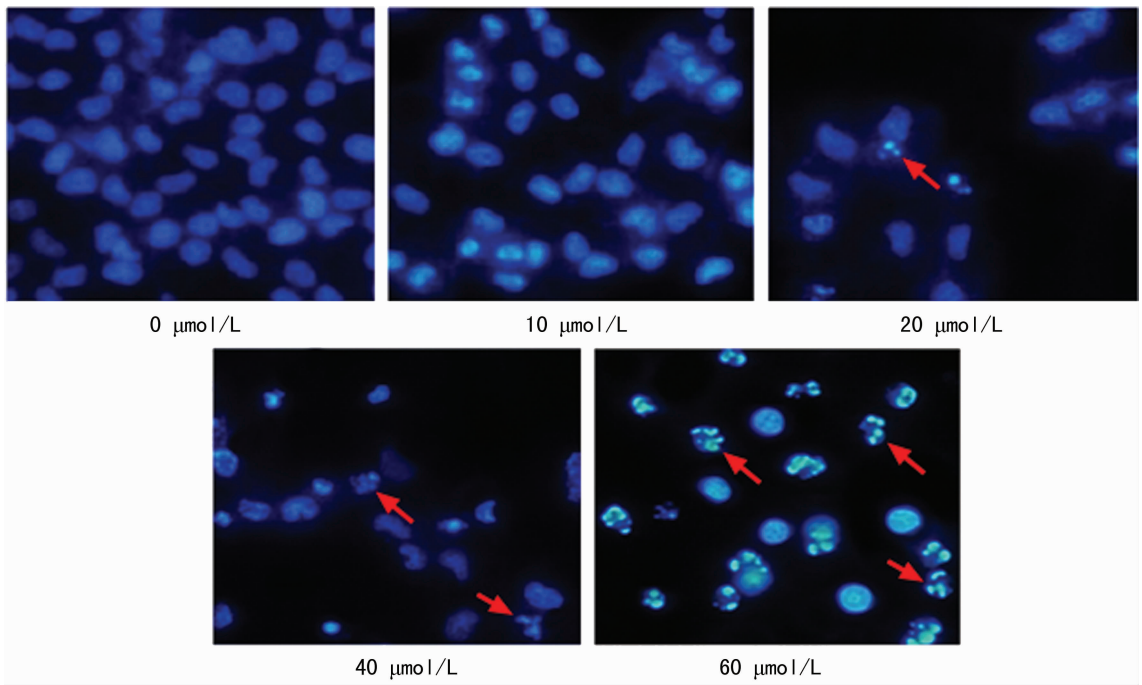
姜黄素浓度(μmol/L)	24 h	48 h	72 h
0	0	0	0
10	18.73 ± 0.68*	38.73 ± 4.15*	57.42 ± 3.61*
20	32.52 ± 2.06*#	49.69 ± 4.32*#	67.35 ± 3.31*#
40	39.28 ± 2.64*#△	59.57 ± 4.63*#△	78.58 ± 4.09*#△
60	40.16 ± 2.73*#△	61.28 ± 4.91*#△	80.95 ± 4.34*#△

* : $P < 0.05$, 与 0 μmol/L 比较;# : $P < 0.05$, 与 10 μmol/L 比较;△ : $P < 0.05$, 与 20 μmol/L 比较



* : $P < 0.05$; ** : $P < 0.01$

图 2 姜黄素对 CNE-2 细胞凋亡的影响



→:指向凋亡小体

图 3 不同浓度姜黄素对 CNE-2 细胞凋亡形态学的影响

3 讨 论

NPC 是指发生于鼻咽腔顶部及侧壁的头颈部恶性肿瘤^[6],是我国高发恶性肿瘤之一,其发病率位居耳鼻喉恶性肿瘤首位。NPC 临床上以鼻塞、涕中带血、听力下降、耳闷堵感、头痛、复视等为主要症状,由于其解剖结构较为特殊,手术治疗难度较大,临床上常采用放射治疗为其首选治疗方法^[7]。放射治疗在取得一定疗效的同时,给患者带来了极大的痛苦及不良反应,且存在一定的局部病灶残留,20%~30%患者经放射治疗后存在局部或者颈部复发及远处转移,可见放射治疗对于 NPC 仍存在较高的失败率。因此,寻找高效、低毒、特异的治疗性药物是目前 NPC 治疗亟待解决的主要问题之一。

中药以其安全性高、治疗多靶点、毒性小等特点在临床抗肿瘤治疗中得到了广泛应用,发掘新的有效中药活性成分是目前肿瘤治疗的潜在策略。姜黄素是姜科姜黄属植物根茎中所提取的多酚化合物,因具有抗炎、抗氧化、抗细菌、抗病毒、抗肿瘤等作用,成为了近年来国内外研究的热点^[8-10]。1985 年有学者提出姜黄素具有抗肿瘤作用,此后多项研究证实,姜黄素可通过调控肿瘤细胞生长信号传导通路、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成及增加肿瘤细胞对放射治疗敏感性等发挥抗肿瘤作用^[11]。抑制肿瘤细胞增殖及诱导肿瘤细胞凋亡是抗肿瘤药物发挥抗肿瘤作用的共同途径。刘斌等^[12]研究表明,姜黄素可诱导人黑色素瘤细胞发生凋亡从而发挥抗肿瘤作用;郭立达等^[13]研究提出,姜黄素可明显抑制人结肠癌 LoVo 细胞增殖并诱导其凋亡;李会宣等^[14]提出姜黄素可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路诱导人肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡。有关姜黄素对人 NPC 细胞增殖及凋亡影响的研究较少,本研究选用国内临床最为常见的 NPC 低分化鳞癌细胞株 CNE-2 为研究对象,探究姜黄素对其增殖及凋亡的影响。

本研究结果表明,姜黄素可显著抑制 CNE-2 细胞增殖作用,且随姜黄素浓度增加,CNE-2 细胞抑制率呈上升趋势,姜黄素作用 CNE-2 细胞 24、48、72 h 的 IC₅₀ 分别为(23.54±

0.36)、(18.31±0.42)、(8.56±0.37)μmol/L,提示姜黄素可显著抑制 CNE-2 细胞增殖,且呈现明显的浓度、时间依赖性;流式细胞检测结果显示,姜黄素处理 CNE-2 细胞后细胞凋亡率增加,提示一定浓度姜黄素可明显诱导 CNE-2 细胞凋亡,且随着姜黄素浓度增加,CNE-2 细胞凋亡率呈现明显升高趋势;荧光染色结果可见,未经姜黄素处理 CNE-2 细胞培养 24 h 后,细胞呈圆形或者椭圆形,细胞核大小均匀一致,染色质分布均匀的淡蓝色荧光;10 μmol/L 姜黄素处理 CNE-2 细胞 24 h 后,细胞胞体缩小,细胞核染色质凝聚,呈颗粒状亮蓝色荧光;20 μmol/L 姜黄素处理 CNE-2 细胞 24 h 后,细胞出现细胞胞体缩小,细胞核浓缩、染色质不均匀,出现凋亡小体,甚至出现核碎裂;40、60 μmol/L 姜黄素处理 CNE-2 细胞 24 h 后,细胞凋亡小体数量增多,出现大量核碎裂,细胞形态学改变是细胞凋亡的典型特征,证实姜黄素可诱导 CNE-2 细胞凋亡,且一定浓度范围内,随姜黄素浓度的增加,CNE-2 细胞凋亡逐渐增强。

综上所述,姜黄素对 NPC 细胞株 CNE-2 细胞增殖具有明显的抑制作用,且诱导 CNE-2 细胞凋亡,为姜黄素应用于 NPC 治疗提供了一定的理论依据。细胞凋亡是一个复杂的生物学过程,姜黄素诱导 CNE-2 细胞凋亡的作用机制,仍有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 马骏. 鼻咽癌治疗的研究进展[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2010, 31(2): 179-185.
- [2] 魏矿荣, 余元龙, 杨有业, 等. 中国鼻咽癌流行概况[J]. 实用预防医学, 2010, 17(4): 828-830.
- [3] 尤茜, 杨玉成. 放化疗联合治疗局部晚期鼻咽癌的临床研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(6): 376-380.
- [4] 毕文杰, 穆小静, 祖丽皮艳·阿布力米特, 等. 姜黄素新型靶向制剂研究进展[J]. 中国药杂志, 2015, 50(4): 323-329.

淋巴细胞、过渡型 B 淋巴细胞、初始 B 淋巴细胞、新生 B 淋巴细胞) 分化成免疫球蛋白形成细胞并分泌大量的抗体^[9], IL-21 还可促使 IgG 与 IgA 之间的型别转换^[10]。

本研究发现 RA 活动组外周血 Tfh 细胞百分率显著高于 RA 稳定组, RA 稳定组亦高于健康对照组, 此结果提示 RA 患者体内存在异位且增多的 Tfh 细胞, 且该细胞数量随疾病活动度的增强而增加。Liu 等^[9] 发现, RA 患者除外周血中出现 Tfh 细胞数量增多外, 其血清中的 IL-21 水平也出现异常升高, 且血清 IL-21 水平与 DAS28、抗 CCP 抗体水平呈显著正相关。本研究虽未检测 RA 患者 IL-21 水平与疾病的相关性, 但患者外周血 Tfh 细胞百分率与 DAS28、抗 CCP 抗体水平的相关性可表明, RA 患者外周血 Tfh 细胞数量的增多与病情活动度及 RA 特异性自身抗体有关。除 RA 中出现了 Tfh 细胞异常外, 在自身免疫性甲状腺疾病、系统性红斑狼疮等其他自身免疫病中, Tfh 细胞数量变化的趋势与本研究相似, 且与疾病特异性自身抗体呈显著正相关^[11-12]。

由于 Th17 细胞也分泌 IL-21^[13], 故血清 IL-21 水平与 RA 的相关性并不能代表 Tfh 细胞与 RA 的相关性。在后续工作中, 笔者将用流式细胞仪无菌分选出 Tfh 细胞进行培养, 用培养物上清液中的 IL-21 水平验证 Tfh 细胞分泌 IL-21 的能力, 并观察 IL-21 与 B 淋巴细胞功能之间的关系。

综上所述, RA 患者机体内的 Tfh 细胞可能出现了异位, 异位的 Tfh 细胞可能发生扩增, 而扩增的 Tfh 细胞可能引发 B 淋巴细胞的过度活化, 从而导致 B 淋巴细胞分泌大量的致病性自身抗体, 引起 RA 患者的免疫损伤。今后, 除数量外, 笔者将对 RA 患者 Tfh 细胞的功能进行研究, 以进一步明确 Tfh 细胞在 RA 发病机制中的确切作用。

参考文献

- [1] Conigliaro P, Chimenti MS, Triggianese P, et al. Autoantibodies in inflammatory arthritis [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2016, 15: 673-683.
- [2] Wang J, Shan Y, Jiang Z, et al. High frequencies of activated B cells and T follicular helper cells are correlated with disease activity in patients with new-onset rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 174(2): 212-220.
- [3] Vinuesa G, Linterman A, Yu Di, et al. Follicular helper T cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34: 335-368.
- [4] Scherm G, Ott B, Daniel Carolin. Follicular helper T cells in autoimmunity [J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(8): 75.
- [5] Zhang X, Lindwall E, Gauthier C, et al. Circulating CXCR5⁺ CD4⁺ helper T cells in systemic lupus erythematosus patients share phenotypic properties with germinal center follicular helper T cells and promote antibody production [J]. *Lupus*, 2015, 24(9): 909-917.
- [6] Mueller B, Schiff M, Kaegi T, et al. The new 2010 ACR/EULAR criteria as predictor of clinical and radiographic response in patients with early arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(1): 51-59.
- [7] Mesquita D Jr, Cruvinel WM, Resende LS, et al. Follicular helper T cell in immunity and autoimmunity [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(5): e5209.
- [8] Dan M, Lindestam Arlehamn CS, Weiskopf D, et al. A Cytokine-Independent approach to identify Antigen-Specific human germinal center T follicular helper cells and rare Antigen-Specific CD4⁺ T cells in blood [J]. *J Immunol*, 2016, 197(3): 983-993.
- [9] Liu R, Wu Q, Su DL, et al. A regulatory effect of IL-21 on T follicular helper-like cell and B cell in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(6): R255.
- [10] Avery T, Bryant L, Ma S, et al. IL-21-induced isotype switching to IgG and IgA by human naive B cells is differentially regulated by IL-4 [J]. *J Immunol*, 2008, 181(3): 1767-1779.
- [11] Zhu C, Ma J, Liu Y, et al. Increased frequency of follicular helper T cells in patients with autoimmune thyroid disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(3): 943-950.
- [12] Blanco P, Ueno H, Schmitt N. T follicular helper (Tfh) cells in lupus: Activation and involvement in SLE pathogenesis [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(2): 281-290.
- [13] Raveney J, Oki S, Yamamura T. Nuclear receptor NR4A2 orchestrates Th17 cell-mediated autoimmune inflammation via IL-21 signalling [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56595.

(收稿日期: 2017-07-15 修回日期: 2017-09-15)

(上接第 4919 页)

- [5] 范昊宁, 佟丽, 范钦. 姜黄素对肿瘤的抑制和放射增敏作用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(3): 333-335.
- [6] Zada G, Lopes MBS, Mukundan S, et al. Nasopharyngeal carcinoma and squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses [M] // Zada G, Lopes M, Mukundan Jr S, et al. *Atlas of Sellar and Parasellar Lesions*. Springer International Publishing, 2016: 359-365.
- [7] Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 645-655.
- [8] 向鑫, 袁继超, 陈飞, 等. 姜黄素诱导内源性神经干细胞促进大鼠脊髓损伤后功能修复 [J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(9): 883-887.
- [9] 汪丛丛, 庄静, 冯福彬, 等. 姜黄素抑制肺癌细胞血管拟态形成机制探讨 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(4): 243-246.
- [10] Yadav VR, Prasad S, Kannappan R, et al. Cyclodextrin-complexed curcumin exhibits anti-inflammatory and anti-proliferative activities superior to those of curcumin through higher cellular uptake [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(7): 1021-1032.
- [11] 姚庆华, 林妙, 汪玉琪, 等. 氧化应激在姜黄素诱导肺癌细胞凋亡中的作用及机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(2): 614-618.
- [12] 刘斌, 邓辰亮, 杨松林, 等. 姜黄素对人黑色素瘤细胞凋亡机制探讨 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(14): 1059-1062.
- [13] 郭立达, 焦振霞, 宋瑛, 等. 姜黄素诱导结肠癌 LoVo 细胞凋亡的作用及机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(13): 2191-2196.
- [14] 李会宣, 杨虹, 张红兵, 等. 姜黄素通过 MAPK 信号通路诱导人肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡 [J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26(3): 329-334.

(收稿日期: 2017-07-21 修回日期: 2017-10-02)