

本文引用格式:王扬晗,朱鲁杰,王飞,等.姜黄素衍生物及其生物学功能研究进展[J].聊城大学学报(自然科学版),2025,38(1):103-110.

Citation format: WANG Yanghan, ZHU Lujie, WANG Fei, et al. Research progresses on Curcumin derivatives and their biological functions[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2025, 38(1): 103-110.

文章编号 1672-6634(2025)01-0103-08

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2024040003

姜黄素衍生物及其生物学功能研究进展

王扬晗¹, 朱鲁杰², 王飞², 王琪琳²

(1. 聊城大学 农业与生物学院, 山东 聊城 252059; 2. 聊城大学 药学与食品工程学院, 山东 聊城 252059)

摘要 姜黄素是从姜黄等植物根茎中提取的一种天然 β -二酮类多酚化合物。姜黄素具有水溶性低、化学性质不稳定以及生物利用率低等缺点,因而围绕改善姜黄素生化结构缺陷的研究衍生出多种的姜黄素衍生物。姜黄素及其衍生物具有抗病毒、抗肿瘤、抗抑郁以及保护神经等多种生理功能,因而成为目前研究比较热门并且具有发展前景的药物。总结现有部分姜黄素衍生物结构特点及其分类,同时阐明姜黄素抗氧化、抗肿瘤等作用的分子机理,为姜黄素衍生物的结构探究及其生理功能的进一步研究提供一定的视角。

关键词 姜黄素;姜黄素衍生物;生物学作用;抗氧化;抗肿瘤

中图分类号 R932

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Research Progresses on Curcumin Derivatives and Their Biological Functions

WANG Yanghan¹, ZHU Lujie², WANG Fei², WANG Qilin²

(1. College of Agriculture and Biology, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences and Food Engineering, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

Abstract Curcumin is a natural β -diketone polyphenolic compound extracted from the rhizome of *Curcuma longa* and other plants. Due to the disadvantages of poor solubility in water, unstable chemical properties and low bioavailability, therefore, a variety of curcumin derivatives or analogues have been designed or synthesized to optimize the beneficial properties of curcumin. Extensive experimental and clinical research have proven that curcumin and its derivatives present many biochemical characteristics, such as anti-virus, anti-tumor, anti-depression, nerve protection and so on, so they have been considered one of the promising drugs. In this review, we have summarized the structural features of some available curcumin derivatives and their classification, and subsequently elucidated the molecular mechanisms of curcumin in antioxidant and anti-tumor. It aims to provide a certain perspective for further research on the structure and biochemical functions of curcumin derivatives.

Key words Curcumin; Curcumin derivatives; biological function; anti-oxidation; anti-tumor

0 引言

癌症、慢性炎症、抑郁、焦虑、神经损伤等疑难病症,多年来是使患者饱受折磨和令医护人员比较棘手的

收稿日期:2024-06-17

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(82304838);山东省自然科学基金面上项目(K20LB3701)资助

通信作者:王琪琳,女,汉族,博士,教授,研究方向:肿瘤细胞代谢、信号转导及抗肿瘤药物筛选, E-mail: wql@lcu.edu.cn.

医学难题。近年来研究发现,姜黄素能够有效地消除炎症^[1,2]和抗肿瘤^[3,4];在外科手术中保护神经^[5,6];缓解抑郁、焦虑等不良情绪^[7,8];具有抗病毒、抗菌以及护肝^[9-11]等生物学作用。但是,姜黄素作为 β -二酮类的多酚化合物,具有水溶性低、化学性质不稳定以及生物利用率低的特点^[12-14]。因此,为了改进姜黄素生化结构并提高其药理性能,相关学者一直在探索通过结构修饰优化姜黄素的分子结构,形成不同的姜黄素衍生物,改善其物化性质及药理活性;尝试通过优化剂型,比如制成乳剂、脂质体和聚合物胶束等改善药物溶解性;或者对姜黄素及其衍生物进行基于纳米颗粒的包裹并定向输送等,进一步提高姜黄素的生物利用率^[15,16]。本文综述了现有部分姜黄素及其衍生物的结构特点和分类,同时阐明了姜黄素及其衍生物的抗氧化、抗肿瘤等功能的分子机理,为姜黄素衍生物的结构和生理功能的进一步开发研究提供一定参考。

1 姜黄素的化学结构及其理化性质

姜黄素是从姜科植物姜黄、郁金和天南星科菖蒲等植物根茎中提取出的一种含有多种生物活性的天然 β -二酮类的多酚化合物,其分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$,黄色晶体,熔点为 183°C ,味微苦。姜黄特有的黄色是由于其中存在姜黄素类化合物,即姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素和环状姜黄素。姜黄素是主要的生物活性成分,占姜黄的3%至5%左右。姜黄素含有一个特殊的1,7-二芳基庚烷的骨架,由一个 β -二酮和两个邻甲基化的酚组成〔见图1(a)〕。分子结构两端两个酚羟基的存在,使得该分子在碱性条件下易发生电子云的共轭效应,导致其二酮结构会发生酮式-烯醇式的互变异构(见图1)。在碱性环境下,姜黄素主要以烯醇式结构稳定存在,颜色呈现为红棕色;而在酸性和中性环境中主要以酮式结构存在,并呈现为亮黄色,因而可用作化学酸碱指示剂。天然的姜黄素类化合物,由于含有较长的不饱和脂肪链和苯环结构,在常温状态下不溶于水;在酸性环境下较稳定,易溶于酒精、丙酮等有机溶剂或碱性溶剂。

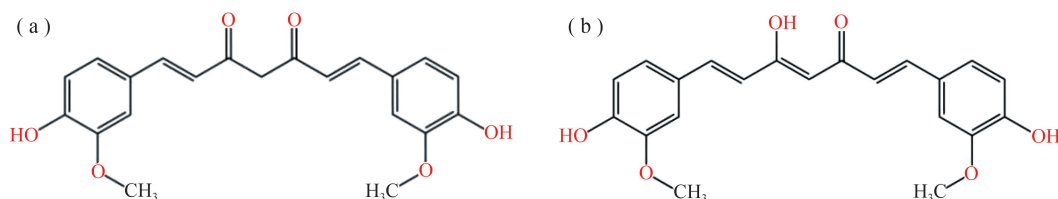


图1 姜黄素的酮式(a)与烯醇式(b)结构

Fig. 1 Ketone (a) and enol (b) structures of curcumin

除了姜黄素类化合物外,自然界中还存在两种天然的姜黄素衍生物,分别为去甲基姜黄素和双去甲基姜黄素。这两种也是姜黄素在体内代谢的主要形式。去甲基姜黄素是在姜黄素的结构基础上,其中一端芳香环上邻羟基氧上的甲基被氢取代,形成的含有三个酚羟基的二酮类化合物(见图2)。双去甲基姜黄素是在姜黄素的结构基础上,两端两个芳香环上邻羟基氧上的甲基都被氢取代,形成的含有四个酚羟基的二酮类化合物(见图3)。

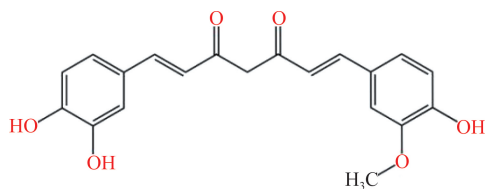


图2 去甲基姜黄素

Fig. 2 Demethylcurcumin

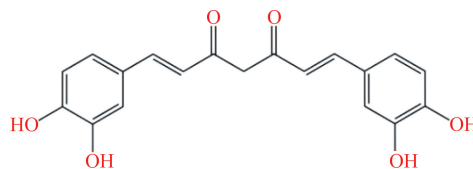


图3 双去甲基姜黄素

Fig. 3 Bisdemethylcurcumin

去甲基姜黄素和双去甲基姜黄素,是天然的姜黄素衍生物,与姜黄素相比具有更强的去除自由基的作用。从图1的结构式可以看出,姜黄素的生理功能主要取决于酚羟基以及二酮结构。酚羟基与活性氧自由基等易发生化学反应,使氢离子从酚羟基上脱离,继而酚羟基被代谢为苯氧基;同时酚羟基可清除分子氧化剂和自由基氧化剂产生的活性氧ROS,因而姜黄素具有抗氧化和抗炎作用^[1,2]。此外,姜黄素还容易与强吸电子基团发生迈克尔加成反应,产生活性氧ROS,发挥肿瘤细胞毒性作用。研究显示,姜黄素芳香环上4'位碳原子上的取代基是发挥药理活性的关键部位。如果把体积较大、无法形成氢键的基团引入到芳香环4'

位碳原子上,会使姜黄素的活性下降;把羟基(-OH)等体积较小、能形成氢键的基团引入到芳香环4'位碳原子上,能增加化合物的生物活性,但同时也可能使其选择性降低^[16]。因此,为了得到具有良好生物活性和选择性的衍生物,需要选择具有适当的体积和形成氢键能力的基团。

2 姜黄素的结构修饰及其衍生物

2.1 加氢姜黄素衍生物

常见的种类有四氢姜黄素和八氢姜黄素(见图4和图5)。四氢姜黄素是在姜黄素的结构基础上,把脂肪链上的双键加氢生成的;八氢姜黄素是在四氢姜黄素的结构基础上进一步把羰基氧加氢还原成羟基。与姜黄素相比,四氢姜黄素水溶性更好,更容易被生物吸收,并且大幅度提升了耐高温和化学稳定性。八氢姜黄素是羟基取代了羰基氧,改变了二酮的结构,水溶性和生物吸收性进一步提升;并且二酮结构的改变,降低了其细胞毒性,使酚羟基能够更好地发挥抗炎和抗氧化作用。

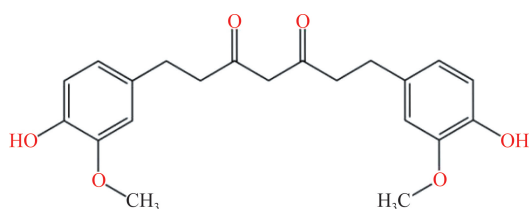


图4 四氢姜黄素

Fig. 4 Tetrahydrocurcumin

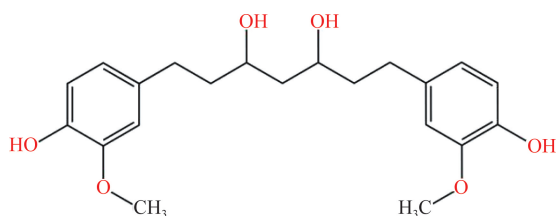


图5 八氢姜黄素

Fig. 5 Octahydrocurcumin

另外,还有较为少见的六氢姜黄素(见图6)。研究表明, β -二酮结构和酚羟基都是清除自由基的活性基团, β -二酮结构清除自由基的能力被碳碳双键所抑制,故加氢姜黄素对自由基的清除能力是不同的。

2.2 芳香环取代基修饰型衍生物

芳香环取代基修饰型衍生物是开发比较早的一类姜黄素衍生物,其特点是姜黄素芳香环上原有的取代基结构,或者用新的取代基替换,或者在芳香环上保持原取代基不变,增添新的取代基(下面以代表为例阐明其特点)。部分学者把芳香环上的酚羟基用能与之发生可逆反应的基团进行保护,使其不易被外界环境氧化,增加其稳定性;同时提高其药物的利用率,并在一定程度上增强药物的生物活性和选择性^[17]。如房雷等用二甲基氨基甲基取代了甲氧基^[18](见图7),没有修饰酚羟基,目的是为了引入碱性基团。碱性基团的引入,使姜黄素衍生物更易成盐溶于水,同时增大了分子的空间位阻,保护了活性基团酚羟基。使用不同生理活性的基团替代酚羟基,能够在一定程度上提高其穿透血脑屏障的潜能以及对癌细胞的选择性^[18,19]。

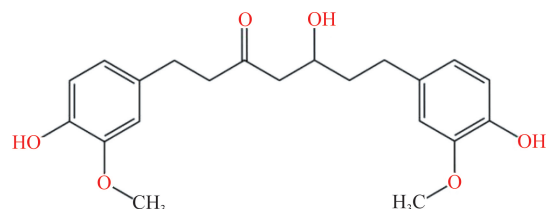


图6 六氢姜黄素

Fig. 6 Hexahydrocurcumin

有学者用卤素替代了酚羟基(见图8),发现其光动力(PDI)随着卤素原子序数(X=F、Cl、Br)的增加不断提高^[20]。姜黄素的光动力(PDI)是其在蓝光的激发下,通过电子转移和能量转移产生具有细胞毒性的活性氧ROS。ROS能够对细胞膜结构、DNA、RNA和蛋白质造成不同程度的损伤。

对姜黄素衍生物的研究,绝大部分是集中在对酚羟基进行修饰。常见的研究还有利用酚羟基的化学特性,把姜黄素成醚或成酯^[16]。形成的这类衍生物与姜黄素相比稳定性更强,并且在血浆内释放更好。

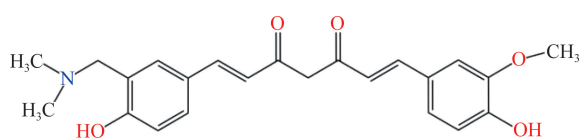


图7 二甲基氨基甲基姜黄素衍生物

Fig. 7 Dimethylaminomethyl curcumin derivative

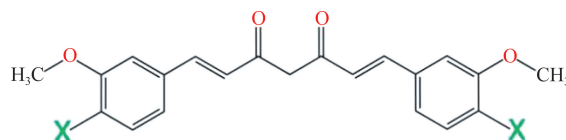


图8 卤代姜黄素衍生物^[20]

Fig. 8 Halogenated curcumin derivative

2.3 脂肪链 C4 修饰型衍生物

在姜黄素脂肪链二酮之间相连的碳 4 位原子上嵌入各种基团,例如姜黄素与芳香醛缩合形成的是连接桥碳 C₄ 位原子上的 H 被芳香环基团取代姜黄素类似物(见图 9)。芳香环上的酚羟基是重要的药效基团,可以增加姜黄素水溶性,同时衍生物上多个酚羟基取代时也可以有效增强姜黄素的抗氧化活性^[21]。

2.4 二酮结构修饰型衍生物

这类分子修改的方式主要是把姜黄素原有的碳氧双键(羰基)修改为碳氮双键,利用氮原子三个孤对电子的特性,能与其它活性分子进行偶联,形成姜黄素-活性分子偶联衍生物(见图 10);或者进一步联合脂肪链 C4 结构修饰型衍生物,形成更复杂的结构^[16]。该类型的衍生物修饰是一种比较新颖的方向,在能够改善姜黄素理化特性的同时,也改变了姜黄素一定的生理活性^[22]。

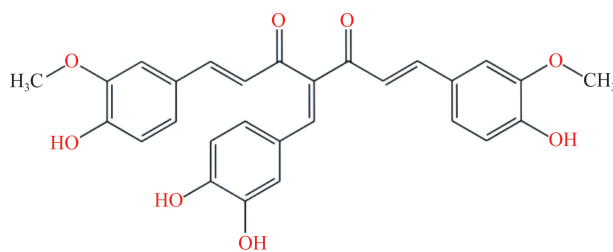


图 9 脂肪链 C4 修饰型衍生物代表

Fig. 9 Example of modified fatty chain C4 substituents

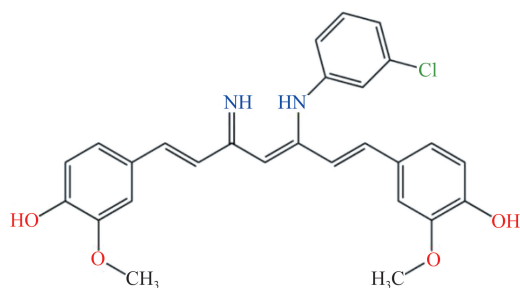


图 10 二酮结构修饰型衍生物代表

Fig. 10 Example of modified diketone derivatives

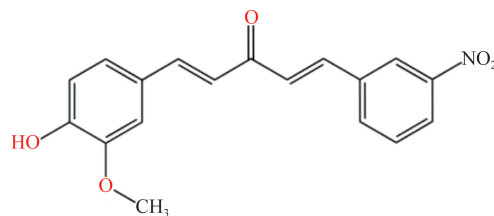


图 11 单酮姜黄素衍生物

Fig. 11 Example of monocarbonyl curcumin derivatives

2.5 单羰基修饰型化合物

姜黄素的 β -二酮基结构易发生烯醇式互变,化学性质不稳定。为了克服上述缺陷研究人员开发了多种单羰基姜黄素类似物^[16],即单酮姜黄素衍生物(见图 11)。单酮姜黄素衍生物拥有更短的脂肪链连结,其水溶性更高且稳定性更强(脂肪链越短,水溶性也随之提高,稳定性也逐步增强)。单羰基修饰型的化合物主要是对前文提到的加氢姜黄素衍生物、芳香环取代基修饰型衍生物、二酮结构修饰型衍生物进行组合,形成复合型衍生物,其中部分衍生物表现出一定的抗癌抗菌活性^[23,24]。

2.6 杂环替代型衍生物

除了上述几种情况外,还有杂环替代型衍生物以及杂合物;把姜黄素与金属原子或金属离子进行配对或螯合来修饰姜黄素,用含有金属原子的结构修饰姜黄素并对姜黄素的理化特性及功能活性进行改善^[16]。

为了克服姜黄素的水溶性差、化学性质不稳定、生物利用度低以及代谢速率过快和光降解性等缺点,除了对姜黄素进行化学结构上的修饰,还采用了不同措施对其进行改性,例如用二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇作为载体;构建了姜黄素胶束、脂质体包裹、 β -环糊精姜黄素以及食品凝胶递送体系等。

3 姜黄素衍生物的生物功能

3.1 抗氧化作用

人体多种疾病与活性氧 ROS 的产生密切相关,因此消除体内多余的活性氧 ROS 是预防疾病、缓解病痛的重要方式之一。研究表明,姜黄素的酚羟基、 β -二酮结构、碳碳双键都是很好的清除活性氧 ROS 的结构。姜黄素的抗氧化活性类似维生素 C 和维生素 E,能够调节一些抗氧化酶的生理活性,如 GSH-Px(谷胱甘肽过氧化物酶)、CAT(过氧化氢酶)和 SOD(超氧化物歧化酶);增加细胞内还原型谷胱甘肽 GSH 的含量,清除活性氧 ROS,保护脂质或血红蛋白免遭氧化^[25]。

3.2 抗菌作用

姜黄素抗菌作用体现在两个方面,一是姜黄素本身的化学结构能够产生抗菌作用;二是姜黄素是一种天然的光敏剂,在蓝光的照射下能够增强抗菌活性,产生具有细胞毒性的活性氧 ROS。大量活性氧 ROS 促使细菌氧化应激,菌体黏连、溶解乃至胞膜破裂,对 DNA 造成损伤。实验结果表明,姜黄素对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等食源性细菌、枯草芽孢杆菌以及产气荚膜梭状芽胞杆菌^[26-28],均有明显的抑制作用。特别是对于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),姜黄素在 125-500 $\mu\text{g/mL}$ 就有明显的抑制作用,并且与苯唑西林有协同作用。因此,姜黄素是治疗 MRSA 感染的药物配方开发的潜在候选药物^[29,30]。

3.3 抗炎作用

姜黄素对炎症的抵抗作用主要是调节核转录因子- κB (NF- κB)^[31]、Janus 激酶信号转导/转录激活因子(JAK/STAT)、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)^[32]、促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)、转录因子 2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)以及 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体等炎症相关通路^[33,34]。

当细胞处于静息状态时,NF- κB 二聚体与 I κB (I $\kappa\text{B}\alpha$ 、I $\kappa\text{B}\beta$ 和 I $\kappa\text{B}\epsilon$)结合,以无活性的状态存在于细胞质中;当受到外界刺激时,I κB 被 I κB 激酶(IKK)复合物磷酸化,导致 I κB 与 NF- κB 二聚体分离,引起 p65 和 p50 的释放,并从细胞质转移到细胞核结合 DNA,调节炎症相关基因的表达,促进机体的炎症反应。而姜黄素通过抑制 I $\kappa\text{B}\alpha$ 的降解以及 NF- κB 亚基 p65 和 p50 的磷酸化水平,降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、PGE2(前列腺素 E2)以及环氧合酶 COX-2 的表达^[31],从而达到抗炎的作用。

在 JAK/STAT 通路上,姜黄素能够显著降低 JAK/STAT 结合物的水平,降低炎症因子表达的水平,缓解炎症反应^[32]。同理在其他通路上,姜黄素能够分别在炎症过程中直接地减少炎症因子的水平,或减少炎症因子前体、促炎症因子水平来达到抗炎的效果。总而言之,姜黄素能够在细胞水平通过多个信号通路,发挥抗炎作用。

3.4 抗病毒作用

姜黄素类对病毒的抵抗作用主要分为两个方面,一是直接作用在病毒上;二是作用在宿主上,通过调节宿主的相关蛋白,间接抵抗病毒。

3.4.1 直接抗病毒作用。体外研究表明,姜黄素能够在不降解病毒核酸、不破坏病毒颗粒的情况下,直接干扰病毒包膜对宿主细胞的吸附。其原理是,姜黄素的 α 、 β -不饱和二酮的结构能够影响病毒包膜的流动性,可能导致糖蛋白构象发生改变,减少对宿主细胞膜的吸附作用^[35-37]。

除了削弱病毒的吸附作用以外,姜黄素还能够靶向部分病毒的相关酶或蛋白质,干扰病毒的复制。例如,姜黄素对丙型肝炎病毒(HCV)和乙型肝炎病毒(HBV)具有良好的抑制效果^[37,38];能够通过与催化核心区域的酸性氨基酸残基结合,抑制病毒整合酶的功能;同时能够降解反式转录激活因子(Tat)等关键蛋白质,抑制 HIV 的增殖^[39]。

3.4.2 间接抗病毒作用。姜黄素能够通过调节宿主相关通路,从而达到抗病毒的作用。姜黄素能够激活宿主细胞 Nrf2-HO-1 信号通路,刺激多种抗氧化酶的产生,同时能够抑制被病毒刺激产生的多条炎症通路,释放干扰素,进而达到抗病毒的作用^[39-41]。

3.5 抗肿瘤功能

姜黄素的抗肿瘤功能是对姜黄素药理功能研究最热的一个方向。在肿瘤细胞中,姜黄素能够诱导肿瘤坏死因子等相关因子表达,从而抑制 NF- κB 的活化;同时姜黄素还能够阻止 NF- κB 进入细胞核,促进细胞的凋亡^[42]。

磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路是一条促凋亡抑增殖的信号通路,在细胞周期调控中发挥关键的作用。实验证明,姜黄素能够激活肿瘤细胞中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,从而下调 PI3K、Akt、mTOR 的表达,促使多种肿瘤细胞凋亡^[43-45]。

Notch1 通路参与细胞分化、增殖、凋亡和粘附都有关。抗凋亡蛋白 Bcl2 能够抑制 Notch1 和半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的活性。姜黄素可以抑制抗凋亡蛋白 Bcl2 的活性,从而使 Notch1 通路和半胱氨酸蛋白

酶-3(Caspase-3)恢复活性,促进肿瘤细胞凋亡^[46,47]。另有文献表明,姜黄素能够抑制肿瘤细胞的转移和侵袭,同时能够抑制新生血管的形成,减少肿瘤细胞养分的供应^[48,49]。姜黄素能够增强一些药物的敏感型,增强药物抗癌效果。

癌细胞中的 ROS 水平与其产生凋亡呈正相关。研究发现癌细胞的 ROS 含量和代谢水平均较正常细胞高,提高癌细胞的 H_2O_2 水平到氧化还原失衡,会导致线粒体损伤/脂质体氧化/DNA 损伤,促使癌细胞凋亡^[50]。刘国运等合成的姜黄素类似物的 3,5-二(2-甲氧基苯亚甲基)-4-哌啶酮,可促进肺癌 A549 细胞中 ROS 的产生,导致细胞内氧化还原失衡,细胞产生脂质过氧化后凋亡^[51]。

3.6 神经保护作用

近些年有研究表明,姜黄素能够提高阿尔茨海默症大鼠的记忆能力和海马神经的发生^[52-55];能够防止脑部中风水肿,能够减少脑缺血再灌注损伤和脑缺血损伤以及脊髓损伤^[56,57]。此外姜黄素还能够在大脑皮层发挥作用,抑制海马小胶质细胞的激活和炎症因子的释放,具有抗抑郁的功效等^[7]。

4 结语

自古以来,姜黄素以姜黄为主要载体的身份,被使用在中国传统草药之中,在《本草纲目》、《神农本草经》、《千金方》和《唐本草》中皆有记传。姜黄素其独特的结构,赋予了姜黄素在现代食品、医药研究的潜力和价值。诸多实验证实姜黄素具有抗氧化、抗菌、抗炎症、抗肿瘤、抗抑郁和神经保护等功能,不断地被越来越多的研究学者所关注。为了克服姜黄素的缺点,越来越多的姜黄素衍生物被开发出来,逐步应用到临床研究、医疗用药等方面。随着云端超算和人工智能、计算机辅助药物设计的理论和实践的不断完善,对以蛋白质为靶点的药物的设计必将促进姜黄素衍生物结构的优化,进而得到具有特定结构、活性更加专一的姜黄素衍生物分子。随着姜黄素生物学功能研究的不断开展,姜黄素的许多其他功能也逐渐被发掘,例如姜黄素能够促进创伤愈合、降血糖抗糖尿病、抗艾滋病等,无一不体现姜黄素在新医药研究领域重要的潜在价值,同时也反映了中医药在现代医疗体系中所独有的作用。

参 考 文 献

- [1] ABDUL-RAHMAN T, AWUAH WA, MIKHAILOVA T, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and epigenetic potential of curcumin in Alzheimer's disease[J]. *Biofactors*, 2024, 50(4):693-708.
- [2] GAO F, LIANG W, CHEN Q, et al. A curcumin-decorated nanozyme with ROS scavenging and anti-inflammatory properties for neuro-protection[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2024, 14(5):389.
- [3] MIYAZAKI K, XU C, SHIMADA M, et al. Curcumin and andrographis exhibit anti-tumor effects in colorectal cancer via activation of ferroptosis and dual suppression of glutathione peroxidase-4 and ferroptosis suppressor protein-1[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(3):383.
- [4] LI M, GUO T, LIN J, et al. Curcumin inhibits the invasion and metastasis of triple negative breast cancer via Hedgehog/Gli1 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283:114689.
- [5] ZHANG Y, YANG J, GONG Y, et al. In vitro and in vivo supplementation with curcumin promotes hippocampal neuronal synapses development in rats by inhibiting GSK-3 β and activating β -catenin[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(4):2390-2410.
- [6] AKTAŞ A, YİĞİT F, DELİBAŞ B, et al. The effects of garcinia kola and curcumin on the dorsal root ganglion of the diabetic rat after peripheral nerve transection injury[J]. *J Chem Neuroanat*, 2024, 136:102395.
- [7] ZHANG L, MA Z, WU Z, et al. Curcumin improves chronic pain induced depression through regulating serum metabolomics in a rat model of trigeminal neuralgia[J]. *J Pain Res*, 2020, 13:3479-3492.
- [8] LI X, MOHAMMADI AS, EWING AG. Single cell amperometry reveals curcuminoids modulate the release of neurotransmitters during exocytosis from PC12 cells[J]. *J Electroanal Chem (Lausanne)*, 2016, 781:30-35.
- [9] FAN X, HUANG J, ZHANG W, et al. A multifunctional, tough, stretchable, and transparent curcumin hydrogel with potent antimicrobial, antioxidative, anti-inflammatory, and angiogenesis capabilities for diabetic wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(8):9749-9767.
- [10] LI S, WEI N, WEI J, et al. Curcumin and silver nanoparticles loaded antibacterial multifunctional pectin/gelatin films for food packaging

- applications[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 266(Pt 1):131248.
- [11] 陶玉蓉, 王佳乐, 刘跃, 等. 姜黄素及其衍生物与新剂型预防和治疗氧化性肝损伤的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2023, 30(18):31-35.
- [12] Xu XY, Meng X, Li S, et al. Bioactivity, health benefits, and related molecular mechanisms of curcumin: current progress, challenges, and perspectives[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10):1553.
- [13] TSUDA T. Curcumin as a functional food-derived factor: degradation products, metabolites, bioactivity, and future perspectives[J]. *Food Funct*, 2018, 9(2):705-714.
- [14] HEGER M, VAN GOLEN RF, BROEKGAARDEN M, et al. The molecular basis for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin and its metabolites in relation to cancer[J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 66(1):222-307.
- [15] ZHANG Q, ZHONG Y, YAN LN, et al. Synthesis and preliminary evaluation of curcumin analogues as cytotoxic agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(3):1010-1014.
- [16] CHAINOGLU E, HADJIPAVLOU-LITINA D. Curcumin in health and diseases: alzheimer's disease and curcumin analogues, derivatives, and hybrids[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):1975.
- [17] BASILE V, BELLUTI S, FERRARI E, et al. Bis-dehydroxy-curcumin triggers mitochondrial-associated cell death in human colon cancer cells through ER-stress induced autophagy. *PLoS One*, 2013, 8(1):e53664.
- [18] FANG L, GOU S, LIU X, et al. Design, synthesis and anti-alzheimer properties of dimethylaminomethyl-substituted curcumin derivatives[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(1):40-43.
- [19] 张欢, 房雷, 苟少华, 等. 具有抗肿瘤活性的姜黄素衍生物研究进展[J]. *药学进展*, 2014, 38(01):36-45.
- [20] SCHMITT F, SUBRAMANIAM D, ANANT S, et al. Halogenated bis(methoxybenzylidene)-4-piperidone curcuminoids with improved anticancer activity[J]. *ChemMedChem*, 2018, 13(11):1115-1123.
- [21] BANUPPRIYA G, SRIBALAN R, PADMINI V, et al. Biological evaluation and molecular docking studies of new curcuminoid derivatives: Synthesis and characterization[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(7):1655-1659.
- [22] XU J, ZHOU L, WENG Q, et al. Curcumin analogues attenuate A β 25-35-induced oxidative stress in PC12 cells via Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 305:171-179.
- [23] ZHANG J, FENG Z, WANG C, et al. Curcumin derivative WZ35 efficiently suppresses colon cancer progression through inducing ROS production and ER stress-dependent apoptosis[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(2):275-288.
- [24] SUBHEDAR DD, SHAIKH MH, NAWALE L, et al. Quinolidene based monocarbonyl curcumin analogues as promising antimycobacterial agents: Synthesis and molecular docking study[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(4):922-928.
- [25] ZHANG J, SUN X, CHAI X, et al. Curcumin mitigates oxidative damage in broiler liver and ileum caused by aflatoxin b1-contaminated feed through nrf2 signaling pathway[J]. *Animals (Basel)*, 2024, 14(3):409.
- [26] WANG JJ, HE T, CHEN L, et al. Antibacterial efficiency of the curcumin-mediated photodynamic inactivation coupled with L-arginine against *Vibrio parahaemolyticus* and its application on shrimp[J]. *Int J Food Microbiol*, 2024, 411:110539.
- [27] LI Y, TAN L, LIU F, et al. Effects of soluble antarctic krill protein-curcumin complex combined with photodynamic inactivation on the storage quality of shrimp[J]. *Food Chem*, 2023, 403:134388.
- [28] BHAVYA ML, UMESH HEBBAR H. Efficacy of blue LED in microbial inactivation: effect of photosensitization and process parameters [J]. *Int J Food Microbiol*, 2019, 290:296-304.
- [29] BATISTA DE ANDRADE NETO J, PESSOA DE FARIAS CABRAL V, BRITO NOGUEIRA LF, et al. Anti-MRSA activity of curcumin in planktonic cells and biofilms and determination of possible action mechanisms[J]. *Microb Pathog*, 2021, 155:104892.
- [30] EL-MAHDY AM, ALQAHTANI M, ALMUKAINZI M, et al. Effect of resveratrol and curcumin on gene expression of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) toxins[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2024, 34(1):141-148.
- [31] CHENB, LIH, OU G, et al. Curcumin attenuates MSU crystal-induced inflammation by inhibiting the degradation of IKB α and blocking mitochondrial damage[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 193.
- [32] KOOSHKI L, ZARNESHAN SN, FAKHRI S, et al. The pivotal role of JAK/STAT and IRS/PI3K signaling pathways in neurodegenerative diseases: Mechanistic approaches to polyphenols and alkaloids[J]. *Phytomedicine*, 2023, 112:154686.
- [33] LIU C, ROKAVEC M, HUANG Z, et al. Curcumin activates a ROS/KEAP1/NRF2/miR-34a/b/c cascade to suppress colorectal cancer metastasis[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(7):1771-1785.
- [34] RUAN H, ZENG X, SHEN S. Mechanism of curcumin inhibiting NLRP3 inflammatory body and improving atherosclerotic endothelial cell injury[J]. *Discov Med*, 2024, 36(180):121-128.
- [35] MOUNCE BC, CESARO T, CARRAU L, et al. Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding[J]. *Antiviral Res*, 2017, 142:148-157.
- [36] LI Y, WANG J, LIU Y, et al. Antiviral and virucidal effects of curcumin on transmissible gastroenteritis virus in vitro[J]. *J Gen Virol*,

2020, 101(10):1079-1084.

- [37] ANGGAKUSUMA, COLPITTS CC, SCHANG LM, et al. Turmeric curcumin inhibits entry of all hepatitis C virus genotypes into human liver cells[J]. Gut, 2014, 63(7):1137-1149.
- [38] THONGSRI P, PEWKLIANG Y, BORWORNPINYO S, et al. Curcumin inhibited hepatitis B viral entry through NTCP binding[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):19125.
- [39] PRASAD S, TYAGI AK. Curcumin and its analogues: a potential natural compound against HIV infection and AIDS[J]. Food Funct, 2015, 6(11):3412-3419.
- [40] DAI J, GU L, SU Y, et al. Inhibition of curcumin on influenza A virus infection and influenzal pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and NF- κ B pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 54:177-187.
- [41] HESARI A, GHASEMI F, SALARINIA R, et al. Effects of curcumin on NF- κ B, AP-1, and Wnt/ β -catenin signaling pathway in hepatitis B virus infection[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(10):7898-7904.
- [42] ABDEL-HAKEEM MA, MONGY S, HASSAN B, et al. Curcumin loaded chitosan-protamine nanoparticles revealed antitumor activity via suppression of NF- κ B, proinflammatory cytokines and Bcl-2 gene expression in the breast cancer cells[J]. J Pharm Sci, 2021, 110(9):3298-3305.
- [43] HUANG SL, CHANG TC, SUN NK. Curcumin reduces paclitaxel resistance in ovarian carcinoma cells by upregulating SNIP1 and inhibiting NF- κ B activity[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 212:115581.
- [44] ISMAIL NI, OTHMAN I, ABAS F, et al. The curcumin analogue, MS13(1,5-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4-pentadiene-3-one), inhibits cell proliferation and induces apoptosis in primary and meta-static human colon cancer cells[J]. Molecules, 2020, 25(17):3798.
- [45] AHMAD I, HOQUE M, ALAM SSM, et al. Curcumin and plumbagin synergistically target the PI3K/Akt/mTOR pathway: a prospective role in cancer treatment[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7):6651.
- [46] SUN H, LIAO F, TIAN Y, et al. Molecular-scale investigations reveal the effect of natural polyphenols on BAX/Bcl-2 interactions[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5):2474.
- [47] SHA J, LI J, WANG W, et al. Curcumin induces G0/G1 arrest and apoptosis in hormone independent prostate cancer DU-145 cells by down regulating Notch signaling. Biomed Pharmacother, 2016, 84:177-184.
- [48] LIAO H, WANG Z, DENG Z, et al. Curcumin inhibits lung cancer invasion and metastasis by attenuating GLUT1/MT1-MMP/MMP2 pathway[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6):8948-8957.
- [49] LIU C, ROKAVEC M, HUANG Z, et al. Curcumin activates a ROS/KEAP1/NRF2/miR-34a/b/c cascade to suppress colorectal cancer metastasis[J]. Cell Death Differ, 2023, 30(7):1771-1785.
- [50] 张翠央, 刘进兵, 刘圳, 等. 姜黄素衍生物及其递药系统的抗癌活性新进展[J]. 安徽化工, 2021, 47(05):11-15+21.
- [51] 刘国运, 张琦, 薛云霞, 等. 含哌啶酮结构单元的姜黄素类似物的合成及其诱导癌细胞凋亡活性[J]. 合成化学, 2018, 5(26):354-359.
- [52] ALAMRO AA, ALSULAMI EA, ALMUTLAQ M, et al. Therapeutic potential of vitamin D and curcumin in an in vitro model of Alzheimer disease[J]. J Cent Nerv Syst Dis, 2020, 12:1179573520924311.
- [53] YUAN J, BOTCHWAY BOA, ZHANG Y, et al. Curcumin can improve spinal cord injury by inhibiting TGF- β -SOX9 signaling pathway[J]. Cell Mol Neurobiol, 2019, 39(5):569-575.
- [54] PANZARINI E, MARIANO S, TACCONI S, et al. Novel therapeutic delivery of nanocurcumin in central nervous system related disorders[J]. Nanomaterials (Basel), 2020, 11(1):2.
- [55] LEE Y, PARK HR, LEE JY, et al. Low-dose curcumin enhances hippocampal neurogenesis and memory retention in young mice[J]. Arch Pharm Res, 2023, 46(5):423-437.
- [56] YAVARI N, NADIA SHARIFI Z, REKABDAR Y, et al. Protective effect of curcumin on CA1 region of hippocampus in rat model of ischemia/reperfusion injury[J]. Galen Med J, 2022, 11:e1062.
- [57] ZHANG L, HAN Y, WU X, et al. Research progress on the mechanism of curcumin in cerebral ischemia/reperfusion injury: a narrative review[J]. Apoptosis, 2023, 28(9-10):1285-1303.

(责任编辑:刘庆松)