

姜黄素激活 CFTR 氯离子通道的 论证反驳与研究进展

Studies on curcumin and CFTR: refutation and recognition

栾 剑¹ 曹欢欢² 周晓馥¹

LUAN Jian¹ CAO Huan-huan² ZHOU Xiao-fu¹

(1. 吉林师范大学生命科学学院植物资源科学与绿色生产吉林省重点实验室, 吉林 四平 136000;

2. 朝阳市质量检验检测中心, 辽宁 朝阳 122000)

(1. College of Life Science, Jilin Normal University, Jilin Key Laboratory of Plant Resources Science and Green Production, Siping, Jilin 136000, China; 2. Chaoyang Quality Inspection and Testing Center, Chaoyang, Liaoning 122000, China)

摘要:文章梳理归纳了 2004 年以来关于姜黄素激活突变型 CFTR 氯离子通道的研究进展, 论述了其从发现到驳斥, 从抵制到认可的过程。从试验方法、作用机制、药代动力学以及其在囊性纤维化的治疗研究和药物研发等方面全面阐述了姜黄素作为 CFTR 氯离子通道的天然激活剂的重要意义, 剖析了其安全剂量等潜在的问题。

关键词:囊性纤维化跨膜电导调节因子(CFTR); 姜黄素; Δ F508-CFTR; G551D-CFTR; 激活剂

Abstract: The research progress of curcumin stimulates mutant CFTR chloride channel since 2004 is summarizes in this review, and the process from discovery to refutation, from resistance to recognition of this theory are also discussed. Scientists prove that curcumin is a natural molecular activator of CFTR chloride channel, and plays an important role in the treatment of cystic fibrosis and the drug development, according the investigation of the experiment methods, mechanisms and pharmacokinetics. This review reveals the potential problems such as safe dose, and aims to provide references for cystic fibrosis drug research and development.

Keywords: CFTR; Curcumin; Δ F508-CFTR; G551D-CFTR; Activator

1 姜黄素与 CFTR

1.1 姜黄素简介

姜黄素[1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione]是从植物姜黄(*Curcuma longa* L.)的根中提取的。姜黄原产于东南亚,于 13 世纪被阿拉伯商人引入欧洲,其根部常被用作食物和调味品。马可波罗在 1208 年访问中国和印度的游记中提到姜黄,而姜黄在中国传统中药以及印度的阿育吠陀和阿拉伯药物中被用来减轻各种疾病症状已有千年历史^[1]。《中国药典》2010 版指出,姜黄辛、苦、温。入脾、肝经。破血、行气、通经、止痛。临床常用来治疗血瘀气滞诸痛证、风湿痹痛证、痈疽疔毒证。

自 1815 年被提取出来^[2],对姜黄素的研究就一直备受瞩目。人体对姜黄素的耐受性很高,最高可达 12 g/d,有时伴有轻微腹泻等副作用。姜黄素的口服生物利用度较低^[3],主要表现为一次代谢、胃肠道吸收低、水溶性差、排泄快等^[4]。姜黄素具有抑制肿瘤发生^[5-6]、抗炎症^[7-8]、抗抑郁^[9]、预防糖尿病^[10]、预防心血管疾病^[11-12]和增强神经活性^[13]等多重药理作用,有学者称赞其为“The yellow magic”^[14]。姜黄素化学结构见图 1。

1.2 CFTR 及其突变体

囊性纤维化跨膜转运调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)是一种定位于分泌

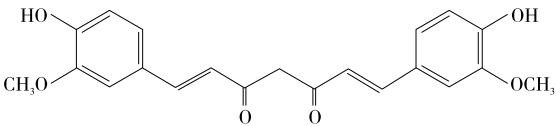


图 1 姜黄素的化学结构

Figure 1 Chemical structure of curcumin

基金项目:吉林省教育厅“十三五”科学技术项目(编号: JJKH20180795KJ);吉林师范大学博士启动项目(编号:吉师博 2016013 号);四平市科技发展计划项目(编号: 2016056)

作者简介:栾剑,女,吉林师范大学讲师,博士。

通信作者:周晓馥(1964—),女,吉林师范大学教授,博士。

E-mail: 14314880@qq.com

收稿日期:2018-07-06

性上皮细胞顶膜的氯离子通道。遗传性致死疾病囊性纤维化,正是由于 *CFTR* 基因的突变造成,ΔF508 和 G551D 都是常见的突变类型。占突变总数 85% 以上的 ΔF508 是 *CFTR* 基因的第 508 位上苯丙氨酸的缺失造成 ER 合成的 *CFTR* 蛋白错误折叠,并滞留在内质网中,随即被降解,使得整个机体所有的 *CFTR* 氯离子通道功能严重不足,导致呼吸衰竭、肠道梗阻、不孕不育等一系列症状,病人平均寿命只有 30 余年。因此,激活 *CFTR* 氯离子通道活性的小分子调节剂,成为治疗囊性纤维化疾病的药物研发的热点。

2 姜黄素对 CFTR 氯离子通道的激活作用的论证与反驳

2.1 发现

2004 年 4 月耶鲁医学院的 Egan 在《Science》上发表了原创试验文章^[15],指出给携带纯合 ΔF508-*CFTR* 基因的小鼠喂服姜黄素,使得鼻电位差基线由 (-27.9 ± 0.77) mV 降到 (-10.8 ± 0.62) mV,该数据几乎与野生型 (-8.36 ± 0.55) mV]等同,而这些效应在敲除了 *CFTR* 基因的小鼠中则没有观察到。用姜黄素治疗后,ΔF508-*CFTR* 突变小鼠对 FSK 有 (4.46 ± 1.0) mV 的超极化反应,该数值约为野生型和杂合型小鼠的 91%。在 37 °C 下用不同浓度的姜黄素处理细胞使得 ΔF508-*CFTR* 蛋白的一部分通过生物合成途径并获得较原来更为复杂的糖基化,以完成蛋白质组装行使功能,且能够诱导 ΔF508-*CFTR* 蛋白向细胞质膜定位。并指出,姜黄素从 ER 中释放 ΔF508-*CFTR* 的能力与钙网蛋白和 ΔF508-*CFTR* 相互作用的分解有关。此外,姜黄素表现出与异黄酮化合物的结构相似性,异黄酮化合物可以直接结合到 *CFTR* 蛋白并改变其通道性质^[16]。因此,姜黄素也可能直接与 *CFTR* 结合,从而允许其避开 ER 的监控机制。

文章^[17]总结姜黄素治疗可以纠正与纯合 ΔF508-*CFTR* 相关的症状(如图 2)。此外,Egan 在文^[15]中强调其试验使用的口服姜黄素的剂量可与人类良好耐受的剂量相媲美(基于体重换算),该试验数据小鼠口服给药剂量为 45 mg/kg,为期 3 d。

2.2 反驳

Egan 等^[15]的文章引来学界的强烈反响,仅在 2004~2005 年就有多篇对姜黄素激活 *CFTR* 氯离子通道持怀疑态度的针对性科研论文发表。

2004 年 7 月,加州大学圣地亚哥分校的 Verkman 教授^[18]在老牌杂志 JBC 发表了一篇论文,指出无法支持 Egan 的论断。Verkman 教授是离子通道界的杰出科学家,其在水通道、*CFTR* 氯离子通道等领域研究始终处于世界领先水平。文章开篇直指 Egan 使用姜黄素进行研究的理由是姜黄素在 $0.5 \times 10^{-5} \sim 1.5 \times 10^{-5}$ μmol/L 浓度下作为 SERCA 的弱抑制剂的作用^[18],这是基于先前研究报告,即同为 SERCA 抑制剂的 Thapsigargin 被报道恢复了 ΔF508-*CFTR* 功能^[19]。然而,临床研究^[20-21]表明,口服姜黄素的生物利用度非常低,肝脏代谢迅速,高剂量给药后血液中仅检测到低纳米摩尔水平,抛出了他对 Egan 研究结果的疑虑。

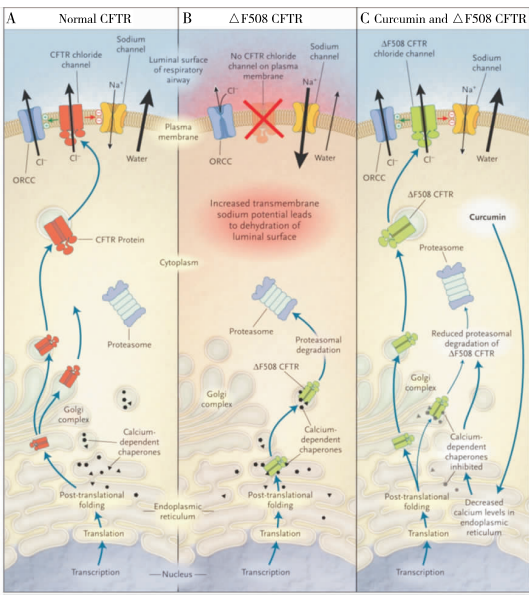


图 2 姜黄素、钙离子和囊性纤维化^[17]
Figure 2 Curcumin, Calcium, and Cystic Fibrosis

随后,以重复试验结果的角度出发,再次对姜黄素激活 ΔF508-*CFTR* 的论断提出质疑。首先,在表达 ΔF508-*CFTR* 的 FRT 细胞中,添加了 $1.0 \sim 4.0 \times 10^{-6}$ μmol/L 的姜黄素在 37 °C 预培养 24 h 的细胞中检验碘离子流入,结果为阴性。其次,以 27 °C 处理组为对照,姜黄素也不能增加初代培养的纯合 ΔF508-*CFTR* 人类呼吸道上皮细胞的短路电流。再次,在纯合 ΔF508-*CFTR* 的突变小鼠中,姜黄素仅能诱导 (2.1 ± 0.4) mV 超极化。最后,液相色谱/质谱分析表明最大浓度 6.0×10^{-8} μmol/L,血清浓度远低于 $0.5 \times 10^{-5} \sim 1.5 \times 10^{-5}$ μmol/L。综上所述,无法证明姜黄素在转染细胞、上皮气道细胞和突变小鼠中纠正 ΔF508-*CFTR* 功能性缺陷方面具有显著的作用。此外,所测量的姜黄素的口服生物利用度表明,其最大血清浓度比产生 SERCA 抑制的建议值低好几个数量级。因此,Verkman 课题组的试验结果不支持姜黄素治疗由 ΔF508-*CFTR* 突变引起的囊性纤维化的评估。

随后,同年 7 月 Dragomir 等^[22]指出,姜黄素在试验中对 CFBE 和 CF 鼻上皮细胞的(非 *CFTR* 介导的)基底膜氯离子外排有一定的影响,但并没有增加(真正的 *CFTR* 氯离子通道介导的)环腺苷酸活化的氯离子外排,而 ΔF508-*CFTR* 在 BHK 细胞中出现少量增加。值得指出的是,野生型 BHK 细胞缺乏 *CFTR*,但是很容易被转染,成为含有非常高水平的野生型或突变型 *CFTR* 蛋白的细胞。虽然转染的 BHK 细胞是研究 *CFTR* 功能的模型,但它是高度人工的体系,不能代表真实的气道上皮细胞。试验使用的新分离的鼻上皮细胞则尽可能地接近体内情况,而无需进行实际的临床试验。此外,免疫细胞化学分析结果未能观察到 ΔF508-*CFTR* 向细胞质膜显著的转移。结果表明,姜黄素不太可能在气道上皮细胞也就是囊性纤维化患者需要治疗的靶细胞中对 *CFTR* 介导的氯离子跨膜运输产生显著的正向作用。

同年 9 月,一篇名为《Some like it hot: curcumin and CFTR》的短评^[23]刊出,当然,这个标题也是玛丽莲梦露最卖座的电影名称,来自凯斯西储大学医学院的两位科学家在“hot”这个词上一语双关,对应了“姜黄”之“辣”,也寄希望于姜黄素能够延续之前的“热”度,给囊性纤维化病人带来真正的福音。即便是抱有如此乐观期待的科研短评,作者依然在文末指出:小鼠与人类 $\Delta F508$ -CFTR 之间可能存在的差异,必须考虑是否可以将来自小鼠的数据扩展到人类。有研究^[24]表明,小鼠 $\Delta F508$ -CFTR 蛋白质可能比人类同源物到达细胞表面的效果要更好。而且,如果姜黄素在体内具有可重现性,则必须确定其持续时间。如果确定姜黄素是一种可行的治疗方法,就必须获得姜黄素的安全性数据。虽然在许多人的饮食中发现了这些化合物,但建议的治疗方法是长期使用高剂量,这一点尚未得到安全评估。此外,如果姜黄素能够继续被证明具有激活 $\Delta F508$ -CFTR 的活性,那么必须了解它的药物动力学和药效动力学,并在囊性纤维化患者中验证其安全性和效果。虽然其他实验室无法证实 Egan 等最初的试验结果,但激活 $\Delta F508$ -CFTR 的可能性是具有如此重要的治疗意义,因此对姜黄素治疗囊性纤维化的潜力进行彻底的研究是有必要的。

时隔不久,又一篇驳斥姜黄素激活突变型 CFTR 的原创试验性论文^[25]在 2004 年 10 月刊出,文章题目直指无论是之前的 Thapsigargin 还是现在的姜黄素,都无法促进错误折叠的 CFTR 蛋白成熟。这与 Verkman 实验室之前发表^[18]的结论相印证。数据结果显示,将稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 突变型的 BHK 细胞,用不同浓度的 Thapsigargin ($0.0 \sim 1.0 \times 10^{-5} \mu\text{mol/L}$)或姜黄素 ($0.0 \sim 3.0 \times 10^{-5} \mu\text{mol/L}$)处理细胞 18 h。结果显示细胞在 27°C 下培养可显著提高成熟 CFTR 的产量,这与其他^[26]报道的结果相符。然而,当在 Thapsigargin 或姜黄素存在下培养细胞时,全细胞提取物的免疫印迹分析显示未检测到成熟 CFTR 的增加。因此,在 ER 中对 $\Delta F508$ -CFTR-伴侣蛋白相互作用体系的简单破坏不太可能纠正错误折叠的 CFTR 突变蛋白质。事实上,先前已有研究^[27]表明 $\Delta F508$ -CFTR-伴侣蛋白相互作用的中断加速了蛋白酶体的降解。另外,此文也指出,在姜黄素达到最高浓度 ($3.0 \times 10^{-5} \mu\text{mol/L}$)时,P-gp 的产量减少,这印证了姜黄素在高浓度下引起细胞凋亡的事实。

这些负面报道,以及在 2004 年的传统囊性纤维化威廉斯堡(USA)会议上反对使用姜黄素的批评声音,都警告人们不要给患有囊性纤维化孩子的家庭虚无的希望。2005 年 1 月,一篇科学评论文章^[28]指出:关于姜黄素激活突变体 CFTR 的研究,由于后续的研究未能重现这些最初曾经令人兴奋的结果,导致人们对它的怀疑与日俱增。比如动物的遗传背景不同,或者姜黄素的来源不同,甚至给药和处理动物也可能有影响。推测姜黄素在体内的作用很可能与化合物中一种尚未识别的活性代谢物有关,而不是姜黄素本身。姜黄素治疗小鼠的死亡率降低也可能是姜黄素在治疗小鼠肠内的局部通便作用造成的。因此,尽管草本来源的膳食补充

剂是理想的合成药物的替代品,但它们的功效需要在体内和体外进行仔细的评估。

2005 年 11 月,又一篇原创试验性论文^[29]报道, SERCA 抑制剂姜黄素和 Thapsigargin 无法纠正 $\Delta F508$ -CFTR 小鼠中观察到的氯离子转运缺陷。检测从这些培养物中得到的高度敏感的免疫印迹或免疫沉淀物,在有和没有姜黄素的情况下都检测到明显的未成熟 $\Delta F508$ -CFTR 蛋白带。同时, Song 等^[18]的研究给小鼠注射 15 mg/kg 姜黄素后 2 h 测血清,没有在血清中检测到姜黄素。然而,在 100 mg/kg 的剂量下,在给药后 2 h,检测到 $3.6 \times 10^{-8} \mu\text{mol/L}$ 的姜黄素,表明姜黄素的生物利用度非常低。而要强调的是,该团队在 CF 小鼠中的研究^[29]超过了最初在 Egan 研究中描述的剂量和持续时间,并且扩大了研究规模,包括姜黄素的其他来源、延长的剂量持续时间等。然而,那些从耶鲁大学获得的 $\Delta F508$ -CFTR 缺陷型小鼠的鼻部电位差也未被姜黄素治疗和纠正。鉴于以上的结果,结合文献中未能检测姜黄素在纠正与 $\Delta F508$ -CFTR 相关的转运缺陷方面的任何数据,认为在 CF 人类临床试验中检测姜黄素的作用为时过早。

2.3 论证

在一片反对的声浪中,支持者也开始提供试验数据来声援 Egan^[30-31]。有报道^[32-33]称,姜黄素通过减少通道闭合时间和延长通道保持开放时间来增加细胞膜片中的 CFTR 通道活性。这种激活是剂量依赖性的、可逆的,并且比用 GST 观察到的要大, GST 是另一种刺激 CFTR 的化合物。姜黄素依赖的刺激需要磷酸化通道和 ATP 的存在。姜黄素只激活磷酸化的 CFTR,其作用于高磷酸化通道时增强。此外,姜黄素浓度对 CFTR 的 PKA 磷酸化有部分抑制作用。这些结果表明,主要机制可能不直接涉及 R 区^[32]。该团队声称^[32]发现姜黄素提高了野生型和 $\Delta F508$ 通道的活性,加入姜黄素也能增加分化的非 CF 气道上皮氯转运,但不能增加 CF 上皮的氯转运。这些结果提示姜黄素可能直接刺激 CFTR 氯离子通道。

据 Wang 等^[34]报道,ATP 与 NBD1 结合强烈抑制了姜黄素对 NBD2 缺失突变体的刺激作用,说明 NBD1 是一个可能的激活位点。姜黄素的激活在长时间暴露于这种混合物中时变得不可逆转,随后在没有任何激动剂的情况下,持续激活的通道会动态开启。有报道^[35]称在突变型(G551D) CFTR 中,姜黄素在全细胞电流中诱导了电压依赖性的增强,推测 GST 增强和姜黄素增强的 G551D-CFTR 可能具有不同的蛋白质构象。姜黄素增加 G551D-CFTR 全细胞及单通道电流小于 GST 在其最大有效浓度时的作用。此外, GST 和姜黄素在较低浓度范围内联合应用可以协同修复 G551D-CFTR 的缺陷^[36]。GST 和姜黄素均显著增加 cAMP-PKA 刺激激活的 G551D-CFTR 全细胞电流,但二者增效作用的时间历程不同,即 GST 在启动和关闭过程中均比姜黄素作用快,姜黄素几乎是可逆地增强了 G551D-CFTR (与之前报道的不可逆激活相比)^[37]。姜黄素的增效作用小于 GST,最高可溶浓度为 $6.0 \times 10^{-5} \mu\text{mol/L}$ 。重要的是,姜

黄素和 GST 对 G551D-CFTR 通道具有增强作用表明,二者通过不同的机制影响 G551D-CFTR。

有研究^[38]发现姜黄素处理中国仓鼠卵巢细胞抑制 CRT 表达,增加野生型 CFTR,但不影响△F508-CFTR 的表达。然而,虽然姜黄素没有增加△F508-CFTR 的表达,但它增强了 26 ℃ 孵育诱导的△F508-CFTR 的功能,这与试验对照组的低温下 siRNA 敲除 CRT 的效果相似。因此,可以推论姜黄素对 CFTR 表达的积极作用是通过下调 CFTR 的负调控因子 CRT 介导的。

3 结论与展望

姜黄素的生物利用率和安全剂量始终是药物研发时最关心的问题之一。以 2 g /kg 体重质量的比率给小鼠口服姜黄素表现出最大的血清浓度为 $(1.35 \times 10^{-3} \pm 0.23 \times 10^{-3})$ g/L, (0.83 ± 0.05) h,而人类使用相同剂量的姜黄素之后,最大血清浓度为 $(6 \times 10^{-6} \pm 5 \times 10^{-6})$ g/L,1 h^[39]。同样,Yang 等^[40]将姜黄素以 500 mg/kg 体重质量的比率给大鼠喂药,检查自由运动的大鼠血浆时,显示姜黄素仅有 1% 的生物利用度。此外,人口服 48 g 姜黄素后的血浆峰值为 $(0.41 \sim 1.75)$ mol/L,且在 12 h 时未观察到血药浓度峰值^[4]。Sharma 等^[41]的前期研究结果显示,在人体临床试验中,口服 3.6 g 姜黄素 1 h 后,血浆中姜黄素水平降低至 11.1 nmol/L,同时在血浆中和低浓度的尿液中进行了研究,结果表明在口服剂量为 4 g 以下时,血清中无法检测到姜黄素。

姜黄素能够激活野生型 (WT)、△F508-CFTR^[32] 和 G551D-CFTR^[37] 氯离子通道。Kirk 等^[34]报道姜黄素对 CFTR 有两大作用:增加 CFTR 的 ATP 独立激活和促进 CFTR 分子的低聚体形成。姜黄素即使在 ATP 缺失的情况下也能激活 G551D-CFTR 突变体和 WT-CFTR。值得注意的是,姜黄素活化仍然依赖于蛋白激酶 A 对 R 区的预先磷酸化,这与 R 区在控制 CFTR 功能中发挥许可作用的观点一致。姜黄素诱导的 G551D-CFTR 和 NBD2 缺失结构的活化,是由于开放率的增加。此外,长时间接触姜黄素可诱导不可逆活化,活性强,短时间接触可诱导可逆活化,提示姜黄素可诱导 CFTR 分子发生不可逆构象改变。姜黄素诱导的 CFTR 寡聚体大多呈二聚体形式,这与纯化后的 CFTR 蛋白经天然 PAGE 电泳可呈二聚体形式^[42-43] 的结果一致。另外,姜黄素可能介导钙结合蛋白与 CTFR 之间的相互作用受到抑制,从而减少钙结合蛋白介导的 CFTR 在 ER 中的滞留和降解^[44]。然而,其他研究没有发现△F508-CFTR 在体外转移到质膜的证据或是能够令△F508-CFTR 的门控开放增加。Song 等^[18]的活体试验不能证明口服姜黄素的小鼠鼻电位差增加。然而,Wang 等^[45]的体外试验证明姜黄素也是 Fe³⁺ 的重要螯合剂,而 Fe³⁺ 是一种能够抑制通道二聚化和开放的分子,无需 R 结构域磷酸化和 ATP-二聚化为前提。

Egan 等^[15]认为姜黄素既能纠正△F508-CFTR 胞内转运障碍又能激活其通道开放,可是却遭到美国、瑞士等不同国家好几个独立的科研团队的质疑。因为不同研究小组所

用的细胞类型不同可能对结果产生严重影响。有些小组^[46]的试验材料需要 16 h 以上才能够纠正△F508-CFTR 细胞膜定位障碍,而 Lipecha 等^[47]使用的 CFPAC-1 细胞△F508-CFTR 定位到细胞膜上的时间仅仅为 2 h。而在水/血清溶液中,姜黄素在很短时间内 ($t_{1/2} < 10$ min) 就会转变为其降解产物,这对试验结果的检测也构成非常大的误差。

姜黄素是从姜黄(姜黄)的根茎中分离出来的一种天然多酚化合物,具有广泛的药理活性,包括抗炎、抗癌、抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗微生物和伤口愈合作用。关于姜黄素能否激活突变型 CFTR 氯离子通道的讨论自 2004 年一直持续至今,不断为这一学说添砖加瓦,丰富其内涵。姜黄素对野生型、△F508 突变型和 G551D 突变型 CFTR 均具有激活作用,但是姜黄素不能纠正△F508-CFTR 的胞内转运障碍。本文旨在综述姜黄素对突变体 CFTR 氯离子通道的作用机制,帮助更好地理解 and 整合姜黄素的药理活性的分子机制,为囊性纤维化的治疗提供有力的理论基础。

参考文献

[1] ANAND P, KUNNUMAKKARA A B, NEWMAN R A, et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises [J]. Mol. Pharm, 2007(4): 807-818.

[2] VOGEL H A, PELLETIER J. Curcumin-biological and medicinal properties[J]. J Pharma, 1815, 2(50): 24.

[3] LEE S J, KRAUTHAUSER C, MADUSKUIE V, et al. Curcumin-induced HDAC inhibition and attenuation of medulloblastoma growth in vitro and in vivo [J]. BMC Cancer, 2011, 11 (1): 144.

[4] HSIEH C Y. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with highrisk or pre-malignant lesions[J]. Anticancer Res, 2001, 21: 2 895-2 900.

[5] SHISHODIA S, POTDAR P, GAIROLA C G, et al. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates cigarette smoke-induced NF-κB activation through inhibition of IκBα kinase in human lung epithelial cells: correlation with suppression of COX-2, MMP-9 and cyclin D1[J]. Carcinogenesis, 2003, 24(7): 1 269-1 279.

[6] ZHENG Ru-zhen, DENG Qing-hua, LIU Yue-hua, et al. Curcumin inhibits gastric carcinoma cell growth and induces apoptosis by suppressing the Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2017, 23: 163.

[7] MANIKANDAN P, SUMITRA M, AISHWAYA S, et al. Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats[J]. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2004, 36(10): 1 967-1 980.

[8] CHEN Xi, DAI Xuan-xuan, ZOU Peng, et al. Curcuminoid EF24 enhances the anti-tumor activity of Akt inhibitor MK-2206 through ROS-mediated ER stress and mitochondrial dysfunction in gastric cancer[J]. British Journal of Pharmacology, 2017, 174 (10): 1 131.

- [9] XU Ying, KU Bao-shan, CUI Li, et al. Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats[J]. *Brain Research*, 2007, 1 162: 9-18.
- [10] WEBER W M, HUNSAKER L A, ROYBAL C N, et al. Activation of NF κ B is inhibited by curcumin and related enones[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(7): 2 450-2 461.
- [11] WOO J H, KIM Y H, CHOI Y J, et al. Molecular mechanisms of curcumin-induced cytotoxicity: induction of apoptosis through generation of reactive oxygen species, down-regulation of Bcl-XL and IAP, the release of cytochrome c and inhibition of Akt[J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24(7): 1 199-1 208.
- [12] KANG G, KONG P J, YUH Y J, et al. Curcumin suppresses lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression by inhibiting activator protein 1 and nuclear factor kappaB bindings in BV2 microglial cells [J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2004, 94(3): 325-328.
- [13] BEGUM A N, JONES M R, LIM G P, et al. Curcumin Structure-Function, Bioavailability, and Efficacy in Models of Neuroinflammation and Alzheimer's Disease[J]. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 2008, 326 (1): 196-208.
- [14] PANDEY A, GUPTA R K, SRIVASTAVA R. Curcumin-the yellow magic[J]. *Asian Journal of Applied Sciences*, 2011, 4 (4): 343-354.
- [15] EGAN M E, PEARSON M, WEINER S A. Curcumin, a Major Constituent of Turmeric, Corrects Cystic Fibrosis Defects[J]. *Science*, 2004, 304(5 670): 600-602.
- [16] ILLEK B, LIZARAZABURU M E, LEE V, et al. Structural determinants for activation and block of CFTR-mediated chloride currents by apigenin[J]. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2000, 279(6): C1 838-C1 846.
- [17] ZEITLIN P. Can curcumin cure cystic fibrosis? [J]. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351: 606-608.
- [18] SONG Y, SONAWANE N D, SALINAS D, et al. Evidence against the rescue of defective Δ F508-CFTR cellular processing by curcumin in cell culture and mouse models[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(39): 40 629-40 633.
- [19] EGAN M E, Glöckner-Pagel J, AMBROSE C A, et al. Calcium-pump inhibitors induce functional surface expression of Δ F508-CFTR protein in cystic fibrosis epithelial cells[J]. *Nature Medicine*, 2002, 8(5): 485.
- [20] SHARMA R A, MCLELAND H R, HILL K A, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2001, 7(7): 1 894-1 900.
- [21] GARCAE G, JONES D L, SINGH R, et al. Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration[J]. *British Journal of Cancer*, 2004, 90(5): 1 011.
- [22] DRAGOMIR A, BJRSTAD J, HJELTE L, et al. Curcumin does not stimulate cAMP-mediated chloride transport in cystic fibrosis airway epithelial cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2004, 322(2): 447-451.
- [23] DAVIS P B, DRUMM M L. Some like it hot: curcumin and CFTR[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2004, 10 (10): 473-475.
- [24] FRENCH P J, VAN D J H, PETERS R H, et al. A delta F508 mutation in mouse cystic fibrosis transmembrane conductance regulator results in a temperature-sensitive processing defect in vivo[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 1996, 98(6): 1 304-1 312.
- [25] ROY M, CHAKRABORYTY S, SIDDIQI M, et al. Induction of apoptosis in tumor cells by natural phenolic compounds[J]. *Asian Pac J. Cancer Prev*, 2002, 3(1): 61-67.
- [26] DENNING G M, ANDERSON M P, AMARA J F, et al. Processing of mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is temperature-sensitive [J]. *Nature*, 1992, 358 (6 389): 761.
- [27] LOO M A, JENSEN T J, CUI Li, et al. Perturbation of Hsp90 interaction with nascent CFTR prevents its maturation and accelerates its degradation by the proteasome[J]. *The EMBO Journal*, 1998, 17(23): 6 879-6 887.
- [28] MALL M, KUNZELMANN K. Correction of the CF defect by curcumin: hopes and disappointments[J]. *Bioessays*, 2005, 27 (1): 9-13.
- [29] GRUBB B R, GABTIEL S E, MENGOS A, et al. SERCA pump inhibitors do not correct biosynthetic arrest of Δ F508 CFTR in cystic fibrosis[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2006, 34(3): 355-363.
- [30] WANG Wei, LI Ge, CLANCY J P, et al. Activating Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Channels with Pore Blocker Analogs[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(25): 23 622-23 630.
- [31] LIPECKA J. Rescue of Δ F508-CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) by Curcumin: Involvement of the Keratin 18 Network[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2006, 317(2): 500-505.
- [32] BERGER A L, RANDAK C O, OSTEDGAARD L S, et al. Curcumin stimulates cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl⁻ channel activity[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(7): 5 221.
- [33] GADSBY D C, NAIRN A C. Regulation of CFTR Cl-Ion Channels by Phosphorylation and Dephosphorylation[J]. *Advances in Second Messenger and Phosphoprotein Research*, 1999, 33: 79-106.
- [34] BERNARD K, WANG Wei, NARLAWAR R, et al. Curcumin cross-links cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) polypeptides and potentiates CFTR channel activity by distinct mechanisms[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 284(4): 30 754-30 765.
- [35] NAKMURA Y, HANYUDA A, YU Y C, et al. Effects of Aromatic Carboxylic Acids on Genistein and Curcumin-

Potentiated G551D-CFTR[J]. *Biophysical Journal*, 2010, 98(3): 321.

[36] YU Y C, MIKI H, NAKAMURA Y, et al. Curcumin and genistein additively potentiate G551D-CFTR[J]. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2011, 10(4): 243-252.

[37] WANG Wei, BERNARD K, LI Ge, et al. Curcumin opens cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channels by a novel mechanism that requires neither ATP binding nor dimerization of the nucleotide-binding domains [J]. *J Biol Chem.*, 2007, 282: 4 533-4 544.

[38] HARADA K, OKIYONEDA T, HASHIMOTO Y, et al. Curcumin enhances cystic fibrosis transmembrane regulator expression by down-regulating calreticulin[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007, 353(2): 351-356.

[39] SHOBA G, JOY D, JOESPH T, et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers[J]. *Planta Medica*, 1998, 64: 353-356.

[40] YANG Kuo-yi, LIN Lei-chwen, TSENG Ting-yu, et al. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS[J]. *Journal of Chromatography B*, 2007, 853(1/2): 183-189.

[41] SHAEMA R A, EUDEN S A, PLATTON S L, et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance[J]. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10(20): 6 847-6 854.

[42] MIO K, OGURA T, MIO M, et al. Three-dimensional recon-

struction of human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel revealed an ellipsoidal structure with orifices beneath the putative transmembrane domain[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 30 300-30 310.

[43] ZHANG Liang, ALEKSANDROV L A, ZHAO Zhe-feng, et al. Architecture of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein and structural changes associated with phosphorylation and nucleotide binding [J]. *Journal of Structural biology*, 2009, 167(3): 242-251.

[44] LELLI D, SAHEBKAR A, JOHNSON T P, et al. Curcumin use in pulmonary diseases: State of the art and future perspectives[J]. *Pharmacological research*, 2017, 115: 133-148.

[45] WANG Guang-yu. Interplay between inhibitory ferric and stimulatory curcumin regulates phosphorylation-dependent human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and $\Delta F508$ activity[J]. *Biochemistry*, 2015, 54(7): 1 558-1 566.

[46] LIU Xin, LI Ge, HE Cheng-yan, et al. Natural Compound Curcumin: a Channel Potentiator Rather Than a Corrector of the Defective Intracellular Processing of $\Delta F508$ Mutant Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator[J]. *Chemical Research in Chinese Universities*, 2008, 24(2): 200-203.

[47] ZIDI-YAHIAOUI N, RIPOCHE P, LE VAN KIM C, et al. Ammonium transport properties of HEK293 cells expressing RhCG mutants: preliminary analysis of structure/function by site-directed mutagenesis[J]. *Transfusion Clinique et Biologique*, 2006, 13(1/2): 128-131.

(上接第 119 页)

[7] 吴庆园. 青稞醋发酵工艺及其特性研究[D]. 重庆: 西南大学, 2017: 75.

[8] 邵丽芳, 朱科学, 郭晓娜. 和面及揉面方式对冷冻熟面品质的影响[J]. *食品与机械*, 2017, 33(11): 28-32.

[9] 曹余, 何绍凯, 田映良, 等. 玉米交联羟丙基复合变性淀粉性能研究[J]. *食品与机械*, 2015, 31(2): 16-18, 55.

[10] 焦婷婷, 章绍兵. 冷冻熟面的制备及保藏工艺研究进展[J]. *粮食与油脂*, 2017, 30(2): 4-6.

[11] 王慧云, 赵阳, 陈海华, 等. 亚麻多糖对薯类改性淀粉糊化特性和冻融稳定性的影响[J]. *中国食品学报*, 2014(7): 176-184.

[12] 汪磊. 燕麦 β -葡聚糖对面粉、面团特性及馒头品质的影响和机制[D]. 重庆: 西南大学, 2017.

[13] 李真. 大麦粉对面团特性与面包烘焙品质的影响及其改良剂研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2014.

[14] 董兴叶. 燕麦 β -葡聚糖的提取、纯化及性质研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2014: 48.

[15] 张娟, 杜先锋, 饶砚琴. 刚果红法测定燕麦中 β -葡聚糖含量的研究[J]. *安徽农业大学学报*, 2007(1): 23-26.

[16] 骆丽君. 冷冻熟面加工工艺对其品质影响的机理研究[D]. 无锡: 江南大学, 2015.

[17] 李妍. 利用核磁共振及成像技术研究即食海带湿面的加工与储藏过程[D]. 福州: 福州大学, 2014.

[18] SHABIR A M, MANZOOR A S, HAROON R N, et al. Influence of hydrocolloids on dough handling and technological properties of gluten-free breads[J]. *Trends in Food Science and*

Technology, 2016, 51: 49-57.

[19] 许春华. 亲水胶体对面条品质影响的研究[J]. *粮食与食品工业*, 2013, 20(6): 45-49, 52.

[20] KIM S, LEE J W, HEO Y, et al. Effect of pleurotus eryngii mushroom beta-glucan on quality characteristics of common wheat pasta[J]. *Journal of Food Science*, 2016, 81(4): 835-840.

[21] DIANA M L, LUUD J W J G, RICHARD G F V, et al. Understanding the role of oat β -glucan in oat-based dough systems[J]. *Journal of Cereal Science*, 2015, 62: 1-7.

[22] YUN Zhou, DAN Zhao, FOSTER T J, et al. Konjac glucomannan-induced changes in thiol/disulphide exchange and gluten conformation upon dough mixing[J]. *Food Chemistry*, 2014, 143: 163-169.

[23] SOOJUNG H, SOYOUNG J, SUYONG L. Utilization of *Lentinus edodes* mushroom β -glucan to enhance the functional properties of gluten-free rice noodles [J]. *LWT-Food Science and Technology*, 2014, 55(2): 627-631.

[24] 蔡攀福, 李冰, 梁毅, 等. 魔芋葡甘聚糖对面条品质及其淀粉体外消化的影响[J]. *食品科学*, 2018, 39(5): 8-13.

[25] 代昕, 朱科学, 郭晓娜, 等. 不同亲水胶体对绿茶生鲜面品质影响的研究[J]. *中国粮油学报*, 2013, 28(9): 11-14, 20.

[26] 李冰, 范鹏辉, 赵雷, 等. 黄原胶对面筋蛋白流变特性的影响[J]. *现代食品科技*, 2016, 32(2): 33-39, 65.

[27] 左小博. 亲水性胶体对大米淀粉物化特性的影响[D]. 杭州: 浙江工商大学, 2016: 28-29.

[28] 戴巧玲, 张如, 李琳琳, 等. 燕麦 β -葡聚糖冷冻凝胶的低场核磁和黏弹性研究[J]. *中国食品学报*, 2017, 17(1): 47-54.