

薑黃素的生物效應

The Biological Effects of Curcumin

謝明祥 Ming-Xiang Xie 黃文濤 Wen-Tao Huang
林琿竹 Yi-Zhu Lin 施科念* Ko-Nian Shih

元培科技大學放射技術系

Department of Radiological Technology, Yuanpei University

(Received, November 18, 2008; Revised, December 6, 2008; Accepted, December 30, 2008)

摘 要：薑黃素(Curcumin)，是屬於薑科植物的一種，通常被使用在黃色染料和食品香料上。最近在許多文獻研究已證實薑黃素有許多的醫學特性，分別在動物實驗和分子生物研究皆能顯示出有抑制環氧化酶(cyclo-oxygenase-2；COX-2)和細胞激素(cytokines)達到抗發炎的作用，有能力抑制基質金屬蛋白酶(matrix metalloproteinase)的活性，減少對細胞外基質降解，避免腫瘤細胞侵襲到鄰近組織，並能調節 Bcl-2 和 caspase 的活化進而誘導癌細胞株凋亡，有抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa B；NF- κ B)和 activating protein-1(AP-1)等轉錄因子的活化，減少發炎反應與腫瘤增生等生物效應。這篇文獻回顧主要描述薑黃素在動物實驗與分子生物研究上的化學預防效應與生物機轉。

關鍵詞：薑黃素、抗發炎、抗腫瘤和核因子 κ B

Abstract: Curcumin is one kind of Zingiber plant, usually used on yellow dyestuffs and food spices. It has already verified by many studies the curcumin has a lot of medical characteristics, and can be demonstrated in animal's experiment and molecular biological studies. Curcumin has the ability of anti-inflammation through suppressing cyclo-oxygenase-2 (COX-2) and cytokines, prevent tumor metastasis from blocking matrix metalloproteinases (MMP2 and MMP9), and can

* Corresponding author



regulate the activation of Bcl-2 and caspases then induce cancer cells to apoptotic program. On the other hand, it can inhibit the transcriptional activation of nuclear factor kappa B (NF- κ B) and activating protein-1 (AP-1) etc., reduce the biological effects of, such as inflammation, tumour hyperplasia, etc.. This document reviews and describes mainly that curcumins' chemoprevention effects and biological mechanisms in animal's experiment and molecular biological studies.

Key words: Curcumin, Anti-inflammation, Anti-tumor, NF-B

壹、前言

薑黃(curcuma)是屬於一種天然植物藥材之一，原產於中國大陸、印度群島等附近，發現至今已超過數百年的歷史。在早期年代，印度半島的人民就已經利用薑黃植物的根莖部位乾燥後磨成粉末狀當作食物中的調味品、香料及在傳統民俗療法中使用¹。

薑黃素主要從薑科植物的地下根莖部位所萃取出來的天然有效成份之一，其成份包含三種：curcumin、demethoxy curcumin、bisdemethoxy curcumin，其中這三種有效成份中以 curcumin 含量最多也擁有的藥理與生物特性²。

薑黃素結構上屬於多酚類 (polyphenol) 化合物，化學名 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-hepadiene-3,5-dione，外表為橙黃色結晶狀粉末，分子式 $C_{21}H_{20}O_6$ ，分子量 368.37 所組成(圖 1)。

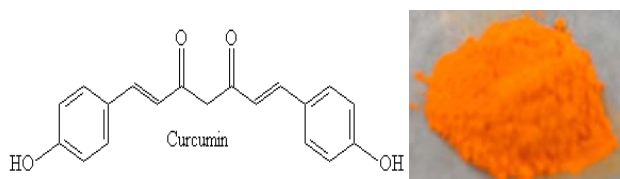


圖 1 薑黃素的化學結構和黃色結晶粉末

貳、薑黃素的功效

一、薑黃素清除自由基效應

自由基(Free radical)屬於一種單獨不成對電子的原子，自由基本身的特性屬於極不穩定的型態，容易與其他物質分子進行反應，造成氧化用。在生物體內常見的自由基種類包含有超氧自由基、脂質過氧化物、單態氧等種類，這些統稱為反應氧物質(Reactive Oxygen Species；ROS)。而反應氧物質會攻擊蛋白質、脂質、DNA、造成嚴重性的氧化性傷害，造成低密度脂蛋白氧化、DNA序列被破壞、產生氧化壓力，進而增加癌症生成³。研究證明薑黃素能清除



活性氧物質減少氫氧自由基(hydroxyl radical)的作用⁴，以避免自由基攻擊正常組織細胞所造成傷害，且能保護脂質、血紅素與DNA的變性^{5,6}。

二、抗發炎效應

發炎是身體內對抗外來的病菌所引起的免疫反應。人體內具有吞噬病菌功能的細胞，包含有單核球、巨噬細胞、嗜中性球，其中以巨噬細胞吞噬能力最強。而巨噬細胞在免疫與發炎反應上扮演著相當重要的角色之一⁷，不僅能吞噬病菌，還能分泌出許多相關前發炎(pro-inflammatory)的分子蛋白質，如 IL-1(Interleukin-1)、TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α)等物質，導致體內產生許多發炎症狀⁸。

參與發炎反應除了巨噬細胞之外，還有許多酵素分子和轉錄因子的參與反應。一般與發炎相關的酵素分子有 COX-2，另外轉錄因子 NF- κ B 相關。

COX 有兩種不同的酵素，分別為 COX-1 和 COX-2。COX-1 大部分存在於人體各組織中，並能促進體內製造前列腺素(Prostalandin E₂; PGE₂)來維持體內生理的運作[8]。COX-2 平常在組織中表現量非常的少，可是一旦受到脂多醣(lipopolysaccharide; LPS)、PMA(Phorbol 12-myristate 13-acetate)刺激時會大量表現 COX-2，並誘發 PGE₂ 生成，進而導致發炎反應⁹。

薑黃素抗發炎的功用，其機轉與非類固醇類消炎藥(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)不同，在於 NSAIDs 能同時抑制 COX-1 和 COX-2 的功能，導致身體內的生理功能的變化，而薑黃素指針對 COX-2 做抑制活性達到消炎止痛的功用^{10,11}。文獻證明利用四種不同結腸癌細胞株(HT-29、IEC-18-k-ras、Caco-2 及 SW-480)，並加入 10~15 μ M 的薑黃素濃度顯示能有效抑制 COX-2 活性¹²。而薑黃素抑制 COX-2 主要機轉並不只是單獨抑制 COX 酵素訊號傳遞途徑外，還有抑制一些轉錄因子的表現，例如 NF- κ B、AP-1¹³。

NF- κ B 存在於組織細胞中的轉錄因子之一，與發炎反應疾病和癌細胞增殖上有直接的關係¹⁴。NF- κ B/Rel 家族中的分子蛋白質成員，有：p65、p50、p52、Rel B 及 c-Rel 等分子蛋白質。NF- κ B 已證明有許多的生理功能，在正常情況下 NF- κ B 能幫助免疫組織的生長，可是一旦 NF- κ B 活性表現過度時會導致發炎相關疾病的產生。在正常情況下 NF- κ B 存在於細胞質中會與 I κ B 做結合，一旦組織細胞受外來物質(LPS 或 UV)刺激時，會促使 IKK(I kappa B kinases)磷酸化，導致原本在細胞質的 NF- κ B 會進入細胞核開啓 mRNA 進行轉錄，促使發炎物質的表現(COX-2、iNOS)。Sharma 等人利用薑黃素能有效抑制口腔癌細胞株 NF- κ B 和 COX-2 活性，研究顯示薑黃素能有效抑制 NF- κ B 和 COX-2 活性表現量，達到抗發炎的作用¹⁵。在文獻證明顯示出使用 10 μ M 的薑黃素透過 luciferase reporter 分析，結果顯示有效降低 NF- κ B¹⁶。最近研究顯示出薑黃素主要抑制 NF- κ B 成員中的 p65 分子蛋白質的表現，並隨著時間增加抑制效果越明顯¹⁷。在上述中能顯示薑黃素能調節 COX-2 的表現量，並且抑制轉錄因子 NF- κ B 的活性，進而達到抗發炎作用。

三、抑制化學製癌物

在不同組織中，薑黃素能抑制經由化學致癌物質所引起的癌化現象。Polase 等人研究指出薑黃素能夠有效保護人類周邊淋巴球細胞免於被化學致癌物 benzo[a]pyrene (BaP) 所引起



DNA的傷害¹⁸。另外Lin等人使用0.5%7,12-dimethylbenz[a]anthracene(DMBA)的溶液餵食老鼠，能誘導老鼠口腔鱗狀細胞(SCC)癌化，但經餵食10 μ M的薑黃素後，可有效降低SCC癌化的現象¹⁹。在Singh等人研究結果發現利用薑黃素能有效抑制化學致癌物，達到化學保護作用，並隨著薑黃素濃度的增加抑制效果越為顯著²⁰。

四、抗癌效應

癌細胞有共同的特徵表現，主要會失去原本正常細胞的細胞週期(cell cycle)導致細胞不正常的增殖(proliferation)，並且會抑制細胞凋亡(apoptosis)。而癌症的形成伴隨了三種不同階段，第一種為初始期(initiation)：因正常細胞受到外來因素的影響導致細胞突變，從原本的正常的細胞轉化成初始癌細胞；第二種為促進癌化期(promotion)：促進細胞不正常的快速增殖，從原本的初始癌細胞轉化成腫瘤生成前細胞(preneoplastic cell)；第三種為發展期(progression)：從原本的腫瘤生成前細胞轉化成腫瘤細胞(neoplastic cell)²¹。

薑黃素在許多文獻記載以證明能誘導各種癌細胞株凋亡，包含有 HL-60(急性骨髓性白血病細胞株)、K562(慢性骨髓性白血病細胞株)、MCF-7(乳癌細胞)及 Hela(子宮頸癌上皮細胞)等細胞²²。Scott 等人使用 10 μ M 的薑黃素濃度 HCT-116 細胞株顯示能有效造成 DNA 傷害，進而增加 HCT-116 細胞的凋亡，Kim 等人發現 DNA 傷害造成細胞凋亡主要透過 protein kinase C (PKC)的調節^{23,24}。

薑黃素誘導癌細胞凋亡可透過抑制 Bcl-2 和 Bcl-XL(這蛋白質可保護粒腺體的穩定，但受抑制時則粒線體不穩定)這兩個分子蛋白質的過度表現。薑黃素能調節細胞色素 C(cytochrome C)和阻斷 AIF(apoptosis inducing factor)以及 caspase3、8 及 9 的活化²⁵(圖 2)。這突顯出薑黃素能誘導不同癌細胞株的凋亡和抑制凋亡分子蛋白質的表現。

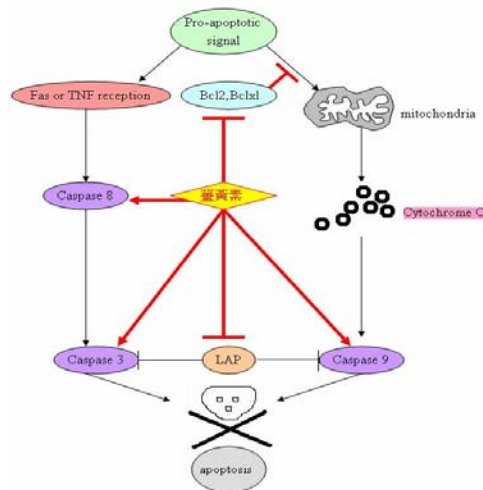


圖 2 薑黃素誘導癌細胞株的凋亡的訊號途徑。薑黃素能抑制 Bcl-2、Bcl-XL、IAP 的活性，並能活化 caspase 和促進 cytochrome C 的釋放，而誘導癌細胞的凋亡。(⊥抑制、↓活化)



五、抑制血管增生

血管增生在正常生理功能上可以幫助胚胎發育、傷口與骨折修復等，可是一旦當血管增生未受到控制時在癌化過程中與腫瘤生長和腫瘤轉移有直接的相關係²⁶。而血管增生與血管內皮細胞生長因子(vascular endothelial growth factor；VEGF)和 MMP 有關，而 VEGF 能調控血管內皮細胞的增生，MMP 能提供腫瘤生長部位的血管增生，在文獻記載顯示出薑黃素能有效減少這兩種分子蛋白質的表現²⁷(圖 3)，所以薑黃素能抑制血管增生的效果。最近 Shim 等人研究證明顯示利用胎牛動脈內皮細胞(BAECs)並加入 300 nM 的薑黃素濃度能有顯著效抑制雞胚胎尿絨毛膜(chick chorioallantoic membrane assay；CAM)血管增生²⁸。

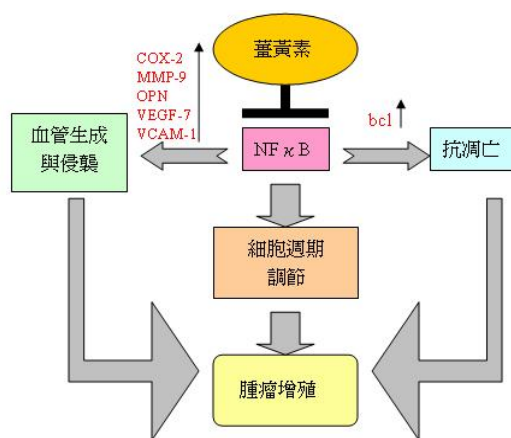


圖 3 薑黃素抑制血管增生和腫瘤增殖機轉。因為 NF- κ B 可導致血管增生和腫瘤增殖，其主要機轉是透過三種不同途徑分別為增加抗凋亡蛋白質的表現和加速細胞週期的調節以及誘導 VEGF、MMP-9 的表現而使腫瘤轉移。所以薑黃素透過阻斷 NF- κ B 的活性，進而達到抑制血管增生和腫瘤增殖的效果。

六、抑制 MMP 的活性

基質金屬蛋白酶(Matrix metallo proteinases；MMPs)研究至今已經在人類體內發現十七種以上不同種類的 MMP，而這些 MMP 的共同特徵是需要鋅離子依賴性內肽酶(Zn^{2+} -dependent endopeptidases)才能執行人體內不同的生理作用²⁹。MMP 在正常生理情況下能扮演幫助細胞外基質(extracellular matrix；ECM)重建(remodeling)，這個功能主要是使正常組織能夠生長以及分化³⁰。可是一旦 MMP 過度表現時與腫瘤侵襲有極大的密切關係，其主要機制是原發性腫瘤會分泌 MMP，破壞分解細胞外基質(extracellular matrix；ECM)造成 ECM 功能喪失，導致癌細胞經由血液運輸到鄰近組織或遠端器官，形成癌細胞轉移的現象。薑黃素在文獻上指出具有對抗前列腺癌細胞株和乳癌細胞株的轉移功能^{31,32}，主要是抑制 MMP-9 活性和 MMP-9 mRNA 的表現量，以減少細胞株侵襲其他鄰近組織³³。Saja 等人從周邊血液中分離出的單核球細胞，分別加入不同濃度的薑黃素(5、10、15 及 20 μ M)，並透過 Zymography



分析 MMP-9 和 MMP-2 的活性，其結果顯示隨著薑黃素濃度增加抑制 MMP-9 和 MMP-2 活性也隨著增加³⁴。Lee 等人使用 TPA 誘導人類乳房上皮細胞(MCF10A)表現 COX-2 和 MMP-9 活性，並透過薑黃素阻斷和抑制 TPA 的功能，進而抑制 COX-2 和 MMP-9 活性³⁴(圖 4)。而我們利用 PMA 誘導人類單核球細胞(THP-1)分化成巨噬細胞，並加入不同濃度的薑黃素(1、5、10 μ M)，並透過 Zymography 分析 MMP-9 和 MMP-2 的活性，研究結果發現隨著薑黃素濃度的增加其抑制 MMP-9 和 MMP-2 的活性也隨著增加。在上述研究證實薑黃素能有效抑制 MMP 的過度表現，避免腫瘤侵襲到鄰近組織，減少癌細胞轉移的機率。

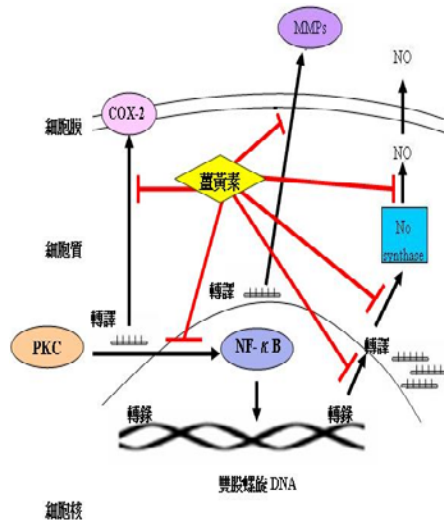


圖 4 薑黃素抑制腫瘤轉移的相關訊號途徑。薑黃素可透過抑制轉譯作用以及 NO 合成酶減少 COX-2、MMP-9、NO 等表現量降低腫瘤細胞轉移的機率。

參、結 論

薑黃素發現到至今，已超過六千多年的歷史，這期間從原本用於民俗療法漸漸的延伸到細胞和動物模式上做研究，也顯示出薑黃素有相當多的功能，進而證實了薑黃素有許多的生物特性，不僅有抗發炎、抗腫瘤、抑制轉錄因子、抗輻射等生物效應(圖 5)，除了上述的功能外在最近北醫團隊的研究也指出：薑黃素化合物 ASC-J9 可藉由降低雄激素受器-多麩胺酸 (androgen receptor-polyQ: AR-polyQ) 的累積，來改善人類的脊髓延髓肌肉萎縮症 (spinal bulbar muscular atrophy: SBMA)³⁵，而日本的科學家也藉由化學合成新的薑黃素化合物來達到更有效的抗癌效果，其中 GO-Y016、GO-Y030 與 GO-Y031 對於癌細胞的生長抑制效果都比原來的薑黃素好上數十倍³⁶，這些新的衍生物也讓薑黃素的製藥有了更新的方向。

雖然薑黃素的生物功效是如此神奇，且根據美國第一期臨床研究結果顯示，每天服用



高達八公克的薑黃素，病人並不會有明顯的副作用；同時也認為薑黃素是可以每天服用 100 毫克的保健食品。但任何物質其實過量服用對於人體細胞其實都有不可預期的生理反應，因此對於薑黃素的食用還是應謹慎注意，勿過度的使用才是較安全可行的，同時也希望藉由這篇文獻回顧能夠讓更多人對薑黃素有所瞭解。

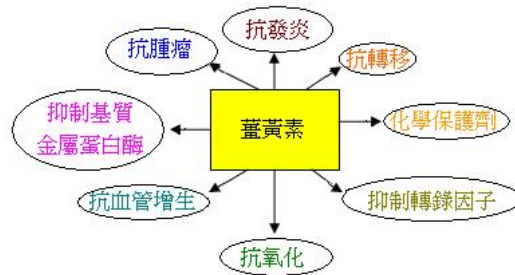


圖 5 薑黃素的各種生物效應。薑黃素擁有抗發炎、抗腫瘤、抗氧化、抑制轉錄因子等廣泛的生物效應。

參考文獻

1. Lin J. K. and Lin S. Y., "Mechanisms of Cancer Chemoprevention by Curcumin," *Proceedings of the National Science Council*, Vol. 25, 2001, pp. 59-66.
2. Duvoix A. and Blasius R., "Chemopreventive and Therapeutic Effects of Curcumin," *Cancer Letters*, Vol. 223, 2005, pp. 181-190.
3. Hui Li. and Berlo D. V., "Curcumin Protects Against Cytotoxic and Inflammatory Effects of Quartz Particles but Causes Oxidative DNA Damage in a Rat Lung Epithelial Cell Line," *Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. 15, 2008, pp. 115-124
4. Sou K. and Inenaga S., "Loading of Curcumin into Macrophages Using Lipid-based Nanoparticles," *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 352, 2008, pp. 287-293.
5. Karina R. G., José S., Mineko S., Paula V., Mario G. M., and Pablo M., "Curcumin Protects Against Acute Liver Damage in the Rat by Inhibiting NF- κ B, Proinflammatory Cytokines Production and Oxidative Stress," *Biochimica et Biophysica Acta*, Vol. 1770, 2007, pp. 989-996.
6. Meghana K., Sanjeev G. and Ramesh B., "Curcumin Prevents Streptozotocin-induced Islet Damage by Scavenging Free Radicals: A Prophylactic and Protective Role," *European Journal of Pharmacology*, Vol. 577, 2007, pp. 183-191.
7. Chattopadhyay I., Bandyopadhyay U. and Biswas K., "Indomethacin Inactivates Gastric Peroxidase to Induce Reactive-oxygen-mediated Gastric Mucosal Injury and Curcumin



- Protects it by Preventing Peroxidase Inactivation and Cavenging Reactive Oxygen,” *Free Radic Biol Med*, Vol. 40, 2006, pp. 1397-1408.
8. Dirdier h. and Thierry R., “Initital Responses to Endotoxins and Gram-negative Bacteria,” *Clinica Chimica Acta*, Vol. 323, 2002, pp. 59-72.
 9. O`Neill G. P., “Ford–Hutchinson A. W. Expression of Mrna for Cyclooxygenase-1and Cyclooxygenase-2 in Human Tissue,” *FEBS Lett*, Vol. 330, 1993, pp. 156-60.
 10. Rao C. V., “Regulation of COX and LOX by Curcumin,” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 595, 2007, pp. 213-226.
 11. Johnson J. J. and Mukhtar H., “Curcumin for Chemoprevention of Colon Cancer,” *Cancer Letters*, Vol. 255, 2007, pp. 170-181.
 12. Ari L. S., Strier L. and Kazanov D., “Celecoxib and Curcumin Synergistically Inhibit the Growth of Colorectal Cancer Cells,” *Clinical Cancer Research*, Vol. 11, 2005, pp. 6738-6744.
 13. Smith W. L., Dewitt D. L. and Garavito R. M., “Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and Molecular Biology,” *Annual Review of Biochemistry*, Vol. 69, 2000, pp. 145-182.
 14. Aggarwa B. B., Kumar A. and Bhart A. C., “Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies,” *Anticancer Research*, Vol. 23, 2003, pp. 363-398.
 15. Sharma C., Kaur J., Shishodia S., Aggarwal B. B. and Ralhan R., “Curcumin Down Regulates Smokeless to Induced NF-kappa B Activation and COX-2 Expression in Human Oral Premalignant and Cancer Cells,” *Toxicology*, Vol. 228, 2006, pp. 1-15.
 16. Plummer S. M., Holloway K. A. and Manson M. M., “Inhibition of Cyclo-oxygenase 2 Expression in Colon Cells by the Chemopreventive Agent Curcumin Involves Inhibition of NF-kappaB Activation Via the NIK/IKK Signalling Complex,” *Oncogene*, Vol. 18, 1999, pp. 6013-6020.
 17. Su C. C., Chen G. W. and Lin J. G., “Curcumin Inhibits Cell Migration of Human Colon Cancer Colo 205 Cells through the Inhibition of Nuclear Factor Kappa B/p65 and Down-regulates Cyclooxygenase-2 and Matrix Metalloproteinase-2 Expressions,” *Anticancer Research*, Vol. 26, 2006, pp. 1281-1288.
 18. Polasa K., Naidu A. N., Ravindranath I. and Krishnaswamy K., “Inhibition of B(a)P Induced Strand Breaks in Presence of Curcumin,” *Mutation Research*, Vol. 557, 2004, pp. 203-213.
 19. Li N., Chen X., Han C. and Chen J., “Chemopreventive Effect of Tea and Curcumin on DMBA-induced Oral Carcinogenesis in Hamsters,” *Journal of Hygiene Research*, Vol. 1, 2002, pp. 354-357.
 20. Kwon Y., Malik M. and Magnuson B. A., “Inhibition of Colonic Aberrant Crypt Foci by Curcumin in Rats is Affected by Age,” *Nutrition and Cancer*, Vol. 48, 2004, pp. 37-43.
 21. Thangapazham R. L., Sharma A. and Maheshwari R. K., “Multiple Molecular Targets in Cancer Chemoprevention by Curcumin,” *The AAPS Journal*, Vol. 8, 2006, pp. 443-449.



22. Roy M., Chakraborty S., Siddiqi M. and Bhattacharya R., K., "Induction of Apoptosis in Tumor Cells by Natural Phenolic Compounds," *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2002, pp. 361-367.
23. Kim K. R., Liu M. J. and Choi Y. K., "GADD153-mediated Anticancer Effects of N-(4-hydroxyphenyl) Retinamide on Human Hepatoma Cells," *Biol. Chem*, Vol. 277, 2002, pp. 38930-38938.
24. Lengwehasatit I. and Dickson A. J., "Analysis of the Role of GADD153 in the Control of Apoptosis in NS0 Myeloma Cells," *Biotechnol Bioeng*, Vol. 80, 2002, pp. 719-730.
25. Rashmi R., Santhosh Kumar T. R. and Karunagaran D., "Human Colon Cancer Cells Differ in their Sensitivity to Curcumin-induced Apoptosis and Heat Shock Protects Them by Inhibiting the Release of Apoptosis-inducing Factor and Caspases," *FEBS Lett*, Vol. 528, 2003, pp. 19-24.
26. Maheshwari R. K., Singh A. K., Gaddipati J. and Srimal R. C., "Multiple Biological Activities of Curcumin: A Short Review," *Life Sciences*, Vol. 78, 2006, pp. 2081-2087.
27. Hahm E. R., Gho Y. S., Park S. and Park C., "Synthetic Curcumin Analogs Inhibit Activator Protein-1 Transcription and Tumor-induced Angiogenesis," *Biochemical Biophysical Research Communication*, Vol. 321, 2004, pp. 337-344.
28. Shim J. S., Kim D. H., Jung H. J. and Kim, J. H., "Hydrazino-curcumin, A Novel Synthetic Curcumin Derivative, is a Potent Inhibitor of Endothelial Cell Proliferation," *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, Vol. 10, 2002, pp. 2987-2992.
29. Kim J. H., Jeong J. H. and Jeon S. T., "Decursin Inhibits Induction of Inflammatory Mediators by Blocking Nuclear Factor- κ B Activation in Macrophages," *Molecular Pharmacology*, Vol. 69, 2006, pp. 1783-1789.
30. Richard C. K. Jordan, "Maricris Macabeo-Ong, Caroline H. Overexpression of Matrix Metalloproteinase-1 and -9 mRNA is Associated with Progression of Oral Dysplasia to Cancer," *Clinical Cancer Research*, Vol. 8, 2004, pp. 6460-6465.
31. Dorrah D., Hao J., Xiaohua G., Mikehl S. H., Henry W., George D., Robert A. C., Scott A. D., and Subhash C. G., "Curcumin Sensitizes Prostate Cancer Cells to Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand/Apo2L by Inhibiting Nuclear Factor- κ B through Suppression of I κ B α Phosphorylation," *Molecular Cancer Therapeutics*, Vol. 8, 2004, pp. 803-812.
32. Lee K. W., Kim J. H., Lee H. J. and Surh Y. J., "Curcumin Inhibits Phorbol Ester-induced Up-regulation of Cyclooxygenase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 by Blocking ERK1/2 Phosphorylation and NF- κ B Transcriptional Activity in MCF10A Human Breast Epithelial Cells," *Antioxidants & Redox Signaling*, Vol. 7, 2005, pp. 1612-1620.
33. Su C. C., Chen G. W, Lin J. G. and Wu L. T., "Curcumin Inhibits Cell Migration of Human



Colon Cancer Colo 205 Cells through the Inhibition of Nuclear Factor Kappa B/p65 and Down-regulates Cyclooxygenase-2 and Matrix Metalloproteinase-2 Expressions,” *Anticancer Research*, Vol. 26, 2006, pp. 1281-1288.

34. Saja K., Babu M. S. and Karunagaran D., “Anti-inflammatory Effect of Curcumin Involves Downregulation of MMP-9 in Bloo Mononucclcells,” *Intemational Immunophmacology*, Vol. 7, 2007, pp. 1659-1667.
35. Yang Z., Chang Y. J., Yu I. C., Yeh S, Wu C. C., Miyamoto H., Merry D. E., Sobue G., Chen L. M., Chang S. S. and Chang C., “ASC-J9 Ameliorates Spinal and Bulbar Muscular Atrophy Phenotype via Degradation of Androgen Receptor,” Vol. 13, 2007, pp. 348-353.
36. Ohori H., Yamakoshi H., Tomizawa M., Shibuya M., Kakudo Y., Takahashi A., Takahashi S., Kato S., Suzuki T., Ishioka C., Iwabuchi Y. and Shibata H., “Synthesis and Biological Analysis of New Curcumin Analogues Bearing an Enhanced Potential for the Medicinal Treatment of Cancer,” *Molecular Cancer Therapy*, Vol. 5, 2006, pp. 2563-2571.

