



## کورکومین (مستخرج از زردچوبه) و اثرات درمانی آن

آرزو خسروجردی<sup>۱</sup>، کاظم مشایخی<sup>۲</sup>، هادی زارع مرزونی<sup>۳\*</sup>

۱. گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. مرکز تحقیقات ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** استفاده از داروهای گیاهی در سال‌های اخیر رو به افزایش است. بنابراین تلاش برای بازنگری و احیای این داروهای قدیمی امری منطقی است و شناخت مکانیسم فعالیت آن‌ها می‌تواند منجر به شکل‌گیری و پذیرش درمان‌های جدید برای بسیاری از بیماری‌ها شود. کورکومین مهم‌ترین جزء تشکیل‌دهنده زردچوبه است. هدف از این مقاله، مرور خواص ضد التهابی و ضد میکروبی کورکومین و معرفی آن به عنوان یک مولکول درمانی است.

**روش بررسی:** در این مطالعه مروری، ۱۲۱ مقاله حاصل از جستجو در منابع الکترونیکی و کتابخانه ای معتبر، نظیر Pubmed، Science Direct، WOS، DOA SID، Iranmedex، Magiran و موتور جستجوگر Google Scholar استفاده شد. که در آنها کورکومین (زردچوبه) را از جنبه‌های مختلف درمانی مورد بررسی قرار داده بودند، تدوین شده است.

**یافته‌ها:** مطالعات انجام شده نشان‌دهنده پاسخ‌های درمانی کارآمد سیستم ایمنی در برابر عوامل التهابی و عفونی با کمک کورکومین می‌باشد. از مشکلات بیان شده در مصرف خوراکی کورکومین، انحلال بسیار کم در آب و زیست‌فراهمی پایین آن است که باعث جذب ضعیف از دستگاه گوارش، متابولیسم شدن سریع و حذف آن از سیستم گردش خون می‌باشد.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج این مطالعه مروری، کورکومین دارای خواص ضد التهابی، ضد میکروبی، ضد ویروسی و ضد انگلی بسیار کارآمدی می‌باشد. با این وجود، زیست‌فراهمی پایین این ماده خواص درمانی آن را محدود کرده است. امروزه مکانیسم‌های متعددی برای افزایش این در دسترس بودن زیستی پیشنهاد شده است که می‌تواند جذب این ماده را بهبود بخشد.

**کلمات کلیدی:** کورکومین، زردچوبه، التهاب، عفونت، سیستم ایمنی

نویسنده مسئول: هادی زارع مرزونی

آدرس: ایران، مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

ایمیل: Zaremh931@mums.ac.ir



## مقدمه

## ترکیبات زرد چوبه

زردچوبه (Turmeric) که در زبان هندی Haldi نامیده می‌شود، پودر ریزوم خشک شده گیاه Curcuma Longa است. این گیاه، گیاهی پایا از خانواده زنجبیل (Ginger) بوده و ارتفاعی حدود ۹۰ تا ۱۵۰ سانتی متر دارد و پوشیده از برگ‌های بلند و نوک تیز و گل‌های زرد شیپوری است. ریزوم این گیاه بسیار با ارزش است و به طور گسترده در کشورهای آسیایی مانند هند، چین و دیگر کشورها کشت می‌شود. قدمت استفاده از این گیاه به عنوان مکمل غذایی و یا مولکولی درمانی به بیش از ۵۰۰۰ سال می‌رسد. اولین بار در قرن ۱۳، تجار عرب، زردچوبه را به اروپایی‌ها معرفی کردند. این ادویه به دلیل رنگ و مزه‌اش، در اروپا به زعفران هندی شهرت یافت و بعدها به همراه سایر ادویه‌ها به عنوان ادویه کاری به اروپا عرضه شد (۱ و ۲).

از زرد چوبه به طور معمول به عنوان ادویه و رنگ خوراکی استفاده می‌شود اما امروزه این گیاه در صنایع رنگ و دارو نیز جایگاه خوبی کسب کرده است. قرن‌هاست در طب هند و چین از این ماده به عنوان یک ضد التهاب در درمان قلنج، دندان درد، درد قفسه سینه، زردی، بی‌اشتهایی و مشکلات قاعدگی استفاده می‌شود (۳). در طب آیورودا از این ماده برای درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها از جمله روماتیسم، بدن درد، بیماری‌های پوستی، کرم‌های روده، اسهال، تب، بیماری‌های کبدی، سوء هاضمه و یبوست استفاده می‌شود. مصرف خوراکی زردچوبه به عنوان ضد نفخ و ادرار آور و مصرف موضعی آن به عنوان ضد تورم، ضد درد و برای درمان کبودی، رگ به رگ شدگی، سینوزیت و بیماری‌های مختلف پوستی توصیه می‌شود. مصرف آن همراه با چای یا شیر داغ به عنوان یک درمان خانگی برای بهبود گلودرد، سرفه و سرماخوردگی استفاده می‌شود (۳-۱).

زردچوبه از طیف وسیعی از مواد شیمیایی گیاهی تشکیل شده است که از جمله آن‌ها می‌توان از کورکومین، دی متوکسی کورکومین، بیس دی متوکسی کورکومین، کورکومونول، کورکومول تترا هیدرو کورکومین، تورمرین، تورمرونز و تورمرونول نام برد.

مهم‌ترین مواد تشکیل دهنده زردچوبه، کورکومینوئیدها هستند که رنگ زرد زردچوبه را نیز ایجاد می‌کنند. مهم‌ترین کورکومینوئیدی که بیشترین خواص درمانی زردچوبه را به آن نسبت می‌دهند، کورکومین است که اولین بار در سال ۱۸۱۵ از زردچوبه استخراج و در سال ۱۹۱۰ فرمول مولکولی آن کشف شد. کورکومین با فرمول مولکولی C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> و با نام شیمیایی Diferuloyl Methane مهم‌ترین مولکول جدا شده از گیاهان است که در سال‌های اخیر تحقیقات بسیاری بر روی آن انجام شده است (۴). این مولکول به طور ذاتی هیدروفوبیک بوده و در آب حل نمی‌شود اما در موادی همچون دی متیل سولفوکسید، استون، اتانول و روغن حل می‌شود. در زردچوبه حدود ۸-۳ درصد کورکومین (بسته به فصل کشت) وجود دارد، اگرچه در سایر گونه‌های گیاهی نیز مقادیری از کورکومین یافت می‌شود (۳).

در برخی کشورهای آسیایی روزانه هر فرد ۱۰۰ mg زردچوبه مصرف می‌کند (۵) و در یک مطالعه کارآزمایی بالینی نیز نشان داده شده است که انسان به دوزی در حدود ۱۲g/day از کورکومین تحمل دارد (۶).

در تحقیقات و مطالعات مختلف، خواص ضد عفونی‌کنندگی (۷ و ۸)، ضد التهاب (۹) و آنتی‌اکسیدانتی (۱۰) زردچوبه قرن‌هاست مورد توجه قرار گرفته است و توسط علوم امروزی نیز اثبات شده است و به عنوان یک درمان مکمل برای آلزایمر (۱۱)، دیابت (۱۲)، آسم (۱۳)، زخم معده (۱۴) و غیره مطرح شده است. خاصیت ضد سرطانی

### یافته ها

یافته های حاصل از مرور مقالات به چند بخش کورکومین و التهاب، کورکومین و درمان بیماری های مزمن، خاصیت ضد باکتریایی کورکومین، خاصیت ضد ویروسی کورکومین، خاصیت ضد انگلی کورکومین و فراهمی زیستی تقسیم و به شرح زیر بیان می شود:

#### ۱. کورکومین و التهاب

یافته های علمی نشان می دهند که اغلب بیماری های مزمن به دلیل عدم تنظیم التهاب بوجود می آیند. بنابراین، یافتن مواد با خاصیت ضدالتهابی کارا و امن یک چالش واقعی در پزشکی مدرن است. تا به امروز استروئیدها احتمالاً بهترین مواد ضدالتهابی شناخته شده به شمار می آیند اما مصرف آن ها با عوارض جانبی فراوانی همراه است. علاوه بر استروئیدها، چندین داروی ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAIDs<sup>۱</sup>) در قرن های گذشته کشف شده اند از جمله سالیسیلات ها، ایبوپروفن، فنیل بوتازون، دیکلوفناک، ایندومتاسین و ناپروکسن، اما تجربه این سال ها نشان داده است که مصرف اغلب این داروها نیز عوارض جانبی جدی بر جای خواهد گذاشت برای مثال مصرف اغلب مهارکننده های سیکلواکسیژنازها (COX<sup>۲</sup>ib) با عوارض قلبی-عروقی همراه است (۳). بنابراین نیاز به مواد ضد التهاب کارا تر و امن تر به شدت احساس می شود. شواهد زیادی نشان می دهد که کورکومین دارای خواص ضد التهابی است (۹). امروزه مکانیسم های مختلفی برای خاصیت ضد التهابی کورکومین مطرح شده است از جمله:

$\text{NF-}\kappa\text{B}$  فاکتور نسخه برداری است که به صورت متصل به مهار کننده  $\text{IK}\beta^4$  و به شکل غیر فعال درون سیتوپلاسم سلول وجود دارد. تحریک سایتوکائینی باعث

زردچوبه نیز در مراحل مختلف، در تحقیقات کارآزمایی بالینی و محیط کشت سلولی انجام یافته و همچنان مکانیسم های مؤثر آن ها در درمان این بیماری در حال بررسی است. با توجه به این موارد، بررسی های پایه ای در جهت شناسایی خواص این گیاه از زوایای مختلف بسیار ضروری به نظر رسیده می رسد. بنابراین هدف از انجام این مطالعه ی مروری، بررسی خواص ضد التهابی، ضد میکروبی، ضد ویروسی و ضد انگلی کورکومین و معرفی آن به عنوان یک مولکول درمانی می باشد.

#### روش بررسی

این مطالعه از نوع پژوهش های مروری نقلی (Narrative) می باشد. جهت یافتن مقالات انگلیسی از طریق جستجو در منابع اطلاعاتی مثل Pubmed, Science Direct, Medline, WOS, DOA و برای یافتن مقالات فارسی از منابع اطلاعاتی SID, Magiran, Iranmedex و موتور جستجوگر Google Scholar استفاده شد. جستجو مقالات اصیل در بازه زمانی ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۵ با کلید واژه های انگلیسی, Curcumin, Turmeric, Inflammation, Infection, Imuune system و کلید واژه های فارسی کورکومین، زردچوبه، التهاب، عفونت، سیستم ایمنی صورت پذیرفته است. برای جستجوی ترکیبی، از کلمات ربط and, Plus استفاده شده است. در جستجوی اولیه به ۵۷۴ مقاله پیدا شده که از بین آن ها ۱۲۱ مقاله ای که به صورت اختصاصی در مورد خواص ضد التهابی، ضد میکروبی، ضد ویروسی و ضد انگلی کورکومین و فراهمی زیستی آن و همچنین معرفی آن به عنوان یک مولکول درمانی بود، مورد استفاده قرار گرفت. اعتبار سنجی هر مقاله بر اساس گروه نویسندگان مقاله، میزان ارجاعات و میزان ایندکس و IF مجله ها بود.

1. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug
2. Cyclooxygenase-2 inhibitor
3. Nuclear factor- $\kappa\text{B}$
4. Inhibitor of  $\kappa\text{B}$



κB تولید سیکلواکسیژناز ۲ (COX2<sup>v</sup>) را متوقف می‌سازد (۲۸) و با اتصال به جایگاه فعال آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز آن‌ها را غیر فعال می‌کند (۲۱) و این چنین علاوه بر کاهش التهاب سبب کاهش درد نیز می‌شود. مهار تولید سایتوکاین های IL1<sup>^</sup>, IL6, IL8, TNF.α<sup>^</sup> و کموکاین های مختلف می‌شود (۱۸ و ۳۶-۲۹). به علاوه کورکومین بر بیان مولکول‌های اتصالی سطح سلول نیز تأثیر می‌گذارد (۳۷ و ۱۷).

خاصیت ضد التهابی کورکومین توجه دانشمندان مختلفی را به خود جلب کرده است. آن‌ها تلاش می‌کنند تا از این خاصیت کورکومین برای درمان بیماری‌ها و اختلالات مختلف ناشی از التهاب از جمله آسم (۳۴ و ۱۸)، زخم معده (۱۴)، دیابت (۲۷)، بیماری‌های مرتبط با چاقی (۳۵)، برطرف کردن التهاب بعد از پرتودرمانی (۳۶ و ۱۳)، حفظ پیوند (۴۳-۴۱)، ترمیم زخم (۴۰-۳۸) و ... استفاده کنند. که در این مقاله، به طور مختصر در مورد برخی از آن‌ها توضیح داده خواهد شد.

## ۲. کورکومین و درمان بیماری‌های مزمن

### ❖ بیماری‌های کبدی

کورکومین و کاپسازین (ماده مؤثر فلفل قرمز) می‌توانند سطح لیپید پراکسیداز را درکبد کاهش داده و از اکسیداسیون LDL<sup>1</sup> جلوگیری کنند. به علاوه می‌توانند سطح آنزیم های سرمی از جمله آلانین آمینو ترانسفراز، آسپاراتات آمینو ترانسفراز و لاکتات دهیدروژناز را که در طول التهاب کبد افزایش یافته اند، کاهش دهند (۴۷). انجام آزمایشات کارآزمایی بالینی نشان داده است

فعال شدن IKβ کیناز (IKK<sup>o</sup>) می‌شود. IKK نیز با فسفریله کردن IKβ سبب جدا شدن این مهار کننده از NF-κB می‌شود. IKβ فسفریله شده به یوبی کوینین متصل شده و تجزیه می‌شود. در حالی که NF-κB به داخل هسته منتقل شده و از ژن‌های مختلفی رونویسی می‌کند که مهم‌ترین آن‌ها ژن‌های مربوط به سایتوکاین های التهابی و آنزیم‌های دخیل در التهاب هستند. کورکومین با اتصال به IKK، آن را غیر فعال کرده و از فسفریله شدن و در نتیجه جدا شدن IKβ جلوگیری می‌کند. به این ترتیب تولید mRNA ی کلیه سایتوکاین ها و مولکول‌های ناشی از اتصال NF-κB به DNA متوقف می‌شود (۱۷ و ۲۵-۲۳). از دیگر مکانیسم‌های کورکومین در مهار NF-κB افزایش بیان هیستون داستیلازها است. هیستون داستیلاز سبب داستیله شدن هیستون ها و اتصال هیستون به DNA می‌شود که منجر به مهار اتصال NF-κB به DNA می‌شود (۲۷ و ۲۶). در واقع کورکومین با مهار NF-κB از ایجاد التهاب جلوگیری می‌کند.

در حالت طبیعی، تحریک التهابی سیستم ایمنی، سبب فعال شدن کینازهای تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی (ERK1 و ERK2) می‌شود که سبب فسفریله شدن فسفولیپاز A2 (PLA2<sup>o</sup>) و فعال شدن آن می‌گردد. فسفولیپاز A2 به کمک Ca<sup>2+</sup> خود را به غشای شبکه آندوپلاسمی رسانده و فسفولیپید غشایی را شکسته و اسید آرشیدونیک تولید می‌کند. این اسید با قرار گرفتن در یکی از دو مسیر سیکلواکسیژناز و یا لیپواکسیژناز به پروستاگلاندین و یا لوکوترین تبدیل می‌شود که نتیجه آن بروز التهاب و ایجاد درد است. کورکومین این فرایند را در نقاط مختلفی متوقف می‌کند برای مثال با اتصال به ERK از فسفریله شدن PLA2 جلوگیری می‌کند، با مهار NF-

7. Cyclooxygenase-2 inhibitor

8. Interleukin

9. Tumor Necrosis Factors.α

10. Low-density lipoprotein

5. IκB kinase

6. Phospholipase A2



### ❖ آسم و التهاب مجاری هوایی

از بیماری‌های التهابی که امروزه به شدت مورد توجه قرار گرفته است بیماری‌های مربوط به التهاب مجاری هوایی بویژه آسم است. کورکومین با کاهش فعالیت  $iNOS^{16}$  در سلول‌های بافت ریه سبب کاهش NO می‌شود، به علاوه با کاهش سایتوکاین‌های التهاب زا و کموکاین‌ها از تجمع ائوزینوفیل‌ها در مجاری هوایی جلوگیری می‌کند (۵۵ و ۵۷ و ۵۸). تحقیقات نشان می‌دهد کورکومین منجر به کاهش IL17A و افزایش IL10 شده که نتیجه آن مهار سلول‌های  $Th17^{17}$  و افزایش سلول‌های  $Treg^{18}$  است. با توجه به عملکرد کورکومین، در بسیاری از مقالات کورکومین به عنوان یک داروی مکمل برای درمان آسم پیشنهاد شده است (۱۳). کورکومین می‌تواند با مهار التهاب در مجاری هوایی از سرطانی شدن ریه نیز جلوگیری کند (۵۶). این ماده می‌تواند سبب بهبود التهاب و فیبروز بافت ریه بعد از پرتو درمانی نیز شود (۳۲).

امروزه بیان می‌شود خاصیت ضد التهابی داروهایی که از کورکومین تخلیص می‌شود در مقایسه با کورکومین و دگزامتازون به مراتب بیشتر است (۵۹).

### ❖ التهابات مزمن

مطالعات نشان می‌دهد کورکومین می‌تواند التهابات ناشی از عمل جراحی را کاهش دهد (۴۴) به علاوه این ماده همانند ایبوپروفن سطح  $CRP^{19}$  و سایتوکاین‌های التهاب زا از جمله  $IL.1\beta$ ,  $TNF.\alpha$  را که در طول التهاب مزمن افزایش یافته‌اند، کاهش دهد (۴۵). نشان داده شده است که کورکومین با کاهش بیان سایتوکاین‌های التهاب زا از جمله  $IL.1\beta$ ,  $IL6$  و  $TNF\alpha$  سبب کاهش التهاب و تب در خرگوش‌ها می‌شود بعلاوه در این تحقیق نشان داده شده

کورکومین می‌تواند آنزیم‌های کبدی را که در بیماری‌های مختلف افزایش می‌یابند به سطح نرمال برگرداند (۲۲).

### ❖ بیماری‌های کلیوی

از کورکومین به منظور برطرف کردن التهاب ناشی از سیس پلاتین در کلیه نیز استفاده شده است در این مطالعه نشان داده شد که تیمار با کورکومین به صورت وابسته به دوز می‌تواند سبب حفظ عملکرد کلیه، کاهش پراکسیداسیون لیپید و افزایش سطح گلوکوتیون و افزایش فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز شود و کورکومین را به عنوان یک درمان مکمل در نفروتوکسیته ناشی از سیس پلاتین پیشنهاد می‌کند (۴۸) تحقیقات متعددی بر مؤثر بودن کورکومین در درمان نفروتوکسیته کلیوی تاکید دارند (۴۹ و ۵۰).

به علاوه کورکومین می‌تواند به شدت کراتین خون، پروتئین ادرار، اسکروز سگمنتال<sup>۱۱</sup> و اتساع مجاری ادراری را در رت‌های نفروکتوما<sup>۱۲</sup> شده کاهش دهد. این ماده می‌تواند با مهار NF- $\kappa$ B التهاب را کاهش داده و از رد پیوند مزمن کلیه بکاهد (۵۱). کورکومین با مهار COX2 و مهار فعالیت PLA2 می‌تواند در درمان بیماری‌های مزمن کلیوی نیز مؤثر باشد (۵۲) و با مهار ترشح IL.8 و  $MCP1^{14}$  سبب سرکوب التهاب در کلیه شود (۵۳).

کورکومین با مهار مسیر  $Nrf-2^{15}$  و تعدیل کردن فعالیت گلوکوتیون پراکسیداز و مالون دی آلدئید از التهاب، استرس اکسیداتیو و فیبروز کلیوی در کلیه پیوند شده می‌کاهد (۵۴).

16 . Inducible nitric oxide synthase

17 . T Helper

18 . Regulatory T cell

19. C-reactive protein

11. Segmental sclerosis

12. Nephrectomy definition

13. Cyclooxygenase 1

14. Monocyte chemoattractant protein-1

15. nuclear factor erythroid 2



و کنترل قند در موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود (۶۰). علاوه بر کورکومین می‌تواند منجر به کاهش التهاب در بافت سفید چربی ویسرال و به طور کلی کاهش وزن در موش‌ها شود (۱۰).

در بیماری دیابت به دلیل کاهش توانایی بدن در از بین بردن رادیکال‌های آزاد و افزایش بیان مولکول‌های التهاب‌زا از جمله  $IL.1\beta$ ،  $VEGF$  و  $NF-\kappa B$  آسیب‌های مختلفی از جمله آسیب به شبکه چشم امکان پذیر است، نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که کورکومین با شکستن رادیکال‌های آزاد و مهار تولید مولکول‌های التهاب‌زا از پیشرفت آسیب شبکه چشم نیز جلوگیری می‌کند (۶۱).

#### ❖ التهاب مفاصل

سرکوب بیان ژن‌های دخیل در التهاب ( $COX$ ,  $MMP^{21}$ ),  $VEGF$ ,  $LOX^{22}$  و کاهش  $IL.1\beta$  در مدل استئوآرتریت (۶۳) توسط کورکومین که منجر به مهار التهاب مفاصل می‌شود، کورکومین را به عنوان یک مکمل درمانی برای استئو آرتريت پیشنهاد می‌کند (۶۴).

#### ❖ بیماری التهابی روده $IBD^{23}$

از کورکومین به منظور بهبود التهاب در بیماری  $IBD$  نیز استفاده شده است. نتیجه این تحقیق بهبود علائم در تمام بیماران تیمار شده با کورکومین بوده است (۶۵). در تحقیق صورت گرفته بر روی رت‌های مبتلا به کولیت نشان داده شده است که کورکومین با کاهش بیان ژن‌های  $TLR4$ ،  $MYD88$  و  $NF-\kappa B$  در بافت ملتهب، التهاب را مهار کرده و علائم را بهبود می‌بخشد (۶۶). به علاوه نشان داده شده است که کورکومین به شدت تعداد  $Treg$  را در بافت ملتهب روده کوچک افزایش داده و سبب

است که کورکومین می‌تواند رادیکال‌های هیدروکسیل و پروستاگلاندین ۲ ( $PGE2^{20}$ ) را نیز کاهش دهد (۴۶).

#### ❖ دیابت و بیماری‌های مرتبط با چاقی

دیابت یک وضعیت پیش التهابی است و در مقالات زیادی نشان داده شده است که سایتوکاین‌های التهاب‌زای مونوسیتی در بیماران مبتلا به دیابت افزایش می‌یابد. اما کورکومین اتصال  $NF-\kappa B$  به  $DNA$  و تولید سایتوکاین‌های التهابی را سرکوب می‌کند. به عبارت دیگر اثرات قند بالا را بر تولید سایتوکاین‌های التهابی از منوسیت‌ها یا تغییرات اپی ژنتیک بر روی  $NF-\kappa B$  را کاهش می‌دهند. در نتیجه از آن جایی که کورکومین التهاب رگ‌ها را نیز کم می‌کند ممکن است از عوارض دیابت جلوگیری کند (۲۷).

به علاوه نشان داده شده است اکسیداتیو استرس ناشی از سایتوکاین‌های التهابی منجر به مرگ سلول‌های جزایری در پانکراس در *in vitro* می‌شود بنابراین مواد آنتی اکسیداتیو ممکن است از آسیب ایجاد شده جلوگیری کند. مشخص شده است که کورکومین با مهار  $NF-\kappa B$  از مرگ و از دست رفتن عملکرد سلول‌های جزایر لانگرهانس جلوگیری می‌کند (۱۲).

چاقی یک وضعیت التهابی است که با دیابت نوع دو، آترواسکلروزیس، سرطان و دیگر بیماری‌های مزمن مرتبط است. نتایج به دست آمده نشان می‌دهند، کورکومین با مهار فاکتورهای نسخه بردار  $STAT3$ ،  $NF-\kappa B$  و  $Wnt/beta$  catenin و افزایش بیان  $PPAR$  و فعال سازی مسیر  $Nrf2$  منجر به کاهش بیان آدیپوکین‌ها و افزایش بیان آدیپونکتین می‌شود و می‌تواند التهاب ناشی از چاقی را کاهش دهد (۶۲) به علاوه کورکومین ورود ماکروفاژها به بافت سفید چربی را کاهش و تولید آدیپونکتین را افزایش می‌دهد. خوراندن کورکومین به موش‌های چاق و دیابتی منجر به بهبود اختلالات متابولیکی و التهاب مرتبط با چاقی

21 . Matrix metalloproteinase

22 . Lipoxigenase

23 . Inflammatory Bowel Disease

20 . Prostaglandin E2

کانال‌های KV1.3 که در سطح این سلول‌ها وجود دارد می‌تواند فعالیت و ترشح  $IFN\gamma^{25}$  را مهار کند (۷۲). از طرفی با توجه به اهمیت بیان محرک‌های لمفوسیت B در پاتوژنیزس و پیشرفت بیماری‌های خود ایمن نشان داده شده است، کورکومین می‌تواند بیان فاکتور نسخه بردار Blys را کاهش داده و سبب بهبود علائم شود (۷۳). با توجه به این نتایج از کورکومین به عنوان یک مولکول هدف برای درمان برخی از بیماری‌های خود ایمنی استفاده شده است.

در مطالعه ای که بر روی رت‌های مبتلا به میوکاردیت خودایمن انجام گرفته شده است، نشان داده شد که کورکومین با مهار فاکتورهای نسخه بردار GATA4 و NF- $\kappa$ B التهاب کاردیاک را کاهش می‌دهد و به شدت عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد (۷۵).

مالتیپل اسکلروزیس از دیگر بیماری‌های خودایمنی است که اثر کورکومین بر درمان آن مورد آزمایش قرار گرفته است. نتایج تحقیقات بیان می‌کند که کورکومین ترشح IL.12 را کاهش (۷۶) و ترشح IL.10 را افزایش می‌دهد که نتیجه آن مهار ترشح سایتوکاین‌های TH1 و بهبود علائم مالتیپل اسکلروزیس می‌شود (۲۰). بعلاوه کورکومین می‌تواند با کاهش بیان TLR2, TLR9 در سطح سلول‌های  $CD4^+$  و  $CD8^+$  از افزایش تکثیر و ترشح سایتوکاین توسط این سلول‌ها جلوگیری کند (۷۷).

کورکومین با کاهش بیان IL.1, IL.6 التهاب پوست را کاهش داده و می‌تواند سطح  $TCR\delta^{26}$  را در پوست افزایش دهد در حالی که ترشح IL.23 را کاهش می‌دهد. سلول‌های ایمنی  $TCR\delta$  از انواع سلول‌های T می‌باشند که گیرنده‌های سطح سلولی آنها زنجیره‌های گلیکوپروتئینی از نوع گاما دلتا می‌باشد سلول‌های T وجود

مهار سایتوکاین‌های التهاب زا و افزایش IL10 می‌شود که برای کاهش التهاب و بهبود علائم بسیار مناسب است (۶۷). نتایج به دست آمده از سایر تحقیقات نیز مؤثر بودن کورکومین را در درمان بیماری التهاب روده تأیید می‌کنند (۶۸و۶۹).

#### ❖ بیماری‌های قلبی عروقی

کورکومین می‌تواند با کاهش آدم و گرانولوماتوز در کبد و قلب از آسیب‌های کبدی و نکروز قلبی بکاهد و سبب بهبود علائم بافتی در کبد و قلب می‌شود (۷۰).

#### ❖ آلزایمر

بیماری آلزایمر یک پاسخ التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی است. در آلزایمر (AD) آسیب‌های اکسیداتیو شدیدی اتفاق می‌افتد بنابراین آنتی‌اکسیدانت‌ها می‌توانند نورون‌ها را از سمیت  $\beta$  آمیلوئید‌ها محافظت کنند. تحقیقات بر روی آنتی‌اکسیدانت‌های مختلف نشان داد که کورکومین بسیار بیشتر از ویتامین E پتانسیل شکستن رادیکال‌های آزاد را دارد و بعلاوه از مغز در برابر پراکسیداسیون لیپیدها محافظت می‌کند و رادیکال‌های ناشی از NO را می‌شکند (۷۱). به علاوه نشان داده شده است که کورکومین به صورت وابسته به دوز می‌تواند پروتئین‌های اکسیداتیو و  $IL1\beta$  را در مغز موش‌ها کاهش دهد و سبب کاهش مارکر آستروستیک  $GFAP^{24}$ ،  $\beta$  آمیلوئید‌های محلول و غیر محلول و پلاک‌های انباشته شده می‌شود (۱۱).

#### ❖ بیماری‌های خود ایمنی

لنفوسیت‌های T خاطره‌ای از نوع اجرایی (-CCR7 و  $CD45RO^+$ ) نقش مهمی در بیماری‌های خود ایمنی چون آرتریت روماتوئید و مالتیپل اسکلروزیس دارند. تحقیقات نشان می‌دهند که کورکومین با بلوکه کردن

25 . Interferon

26 . T Cell Receptore  $\delta$ 

24 . Glial fibrillary acidic protein



است از این ماده به عنوان درمانی کمکی برای کاهش التهاب معده ناشی از هلیکو باکتر استفاده کرد (۸۴).

#### ❖ اشیرشیاکلی (*E. coli*)

کورکومین با مهار تشکیل فاکتور FtsZ از رشد و تقسیم باکتری *E. coli* جلوگیری می‌کند (۸۵) و در غلظتی معادل  $8 \mu\text{g/ml}$  از طریق کاهش بیان ژن blaTEM-1 پاسخ‌های SOS ناشی از levofloxacin را در *E. coli* مهار می‌کند (۸۶). در سال ۲۰۱۰ Kastuyama, Y توانست از طریق مهندسی ژنتیک ۱۷ کورکومینوئید غیر طبیعی را به کمک *E. coli* سنتز کند (۸۷).

#### ❖ استافیلو کوکوس اورئوس

کورکومین در غلظت‌هایی بین  $250-125 \mu\text{g/ml}$  می‌تواند از رشد ۱۰ گونه مختلف از استافیلو کوکوس اورئوس های مقاوم به Methicilin جلوگیری کند به علاوه مخلوط کوکومین با هر یک از آنتی بیوتیک‌ها از جمله Oxacillin, Ampicillin, Ciprofloxacin, Norfloxacin می‌تواند غلظت‌های مهاری رشد باکتری ( $MIC^{28}$ ) آن‌ها را کاهش دهد (۸۸). بعلاوه بیان شده است که کورکومین می‌تواند آسیب حاد ریوی ناشی از استافیلو کوکوس اورئوس را کاهش دهد (۹۰).

#### ❖ کلامیدیا

نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که کورکومین به مراتب بهتر از برخی آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند فرایند انفجار تنفسی را در سلول‌های آلوده به کلامیدیا را مهار کرده و در درمان التهاب اترواسکلروزیس ناشی از کلامیدیا پنومونیه مؤثر باشد (۹۱).

در اپیتلیال<sup>۲۷</sup> پوستی معمولاً از این نوع هستند. معمولاً پاسخ‌های ایمنی و التهاب زایی پوستی، توسط سلول‌های TCR $\gamma\delta$  شروع شود. این یافته نشان می‌دهد که کورکومین می‌تواند سطح TCR $\gamma\delta$  را به صورت غیر وابسته به IL.23 افزایش دهد و در درمان بیماری‌های پوستی خود ایمن مؤثر باشد (۷۴).

#### ۳. خاصیت ضد باکتریایی کورکومین

کورکومین علاوه بر خواص ضد التهابی، دارای خواص ضد میکروبی نیز می‌باشد که تعدادی از این خواص به صورت شماتیک در شکل ۲ آورده شده است و در اینجا به برخی از این خواص اشاره خواهد شد.

#### ❖ هلیکو باکتر پیلوری

نتایج حاصل از بررسی اثر کورکومین بر روی گونه‌های مختلف از هلیکو باکتر پیلوری نشان داده است که این ماده می‌تواند در رنجی بین  $50-5 \mu\text{g/ml}$  سبب مهار رشد باکتری شود (۷۹ و ۷۸). کورکومین می‌تواند با کاهش فعالیت NF- $\kappa$ B و جلوگیری از نشأت ماکرومولکول‌های التهاب‌زا التهاب ناشی از هلیکو باکتر پیلوری را کاهش دهد (۸۱) و اگرچه کورکومین در غلظت‌های غیرکشنده نمی‌تواند از اتصال هلیکو باکتر به سلول‌های اپیتلیال جلوگیری کند اما سبب کاهش بیان سیستئین دامیناز توسط باکتری می‌شود (۸۲). به علاوه کورکومین به صورت وابسته به دوز می‌تواند بیان ماتریکس متالو پروتئاز ۳ و ۹ را در سلول‌های اپیتلیال آلوده به هلیکو باکتر سرکوب کند و از این نظر حتی از درمان سه گانه رایج نیز موفق‌تر خواهد بود (۸۳). مصرف کورکومین بدون مصرف آنتی بیوتیک نمی‌تواند منجر به حذف این باکتری شود اما با توجه به اثرات کورکومین امید



## ۴. خاصیت ضد ویروسی کورکومین

## ❖ پاپیلوما ویروس (HPV)

کورکومین با مهار انتقال NF- $\kappa$ B به داخل هسته و کاهش بیان ژن‌های انکوژن پاپیلوما ویروس (HPV) و به علاوه القای آپاپتوز در سلول‌های آلوده به ویروس HPV می‌تواند از بروز سرطان سرویکس ناشی از پاپیلوما ویروس جلوگیری کند (۹۲). از دیگر مکانیسم‌های بیان شده برای خاصیت ضد سرطانی کورکومین، سرکوب انکوپروتئین‌های HPV و افزایش بیان ژن‌های سرکوب کننده تومور مانند P53 است (۹۳). در تحقیقی از کرم‌ها و کپسول‌های حاوی کورکومین برای درمان ۲۸۷ زن مبتلا به HPV استفاده شده است که نتایج آن پاکسازی ویروس در بیش از ۸۰ درصد موارد و کاهش خارش و سوزش واژینال در این خانم‌ها است (۹۴).

## ❖ ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسانی (HIV)

کورکومین به طور وابسته به دوز، توانایی مهار پروتئاز HIV1 و HIV2 را دارد (۹۵). به علاوه کورکومین می‌تواند فعالیت اینتگرز ویروس HIV را نیز مهار سازد (۹۶). کورکومین از طریق اشغال جایگاه فعال آنزیم‌های پروتئاز و اینتگرز ویروس فعالیت آن‌ها را متوقف می‌کند (۹۷). به علاوه می‌تواند سبب افزایش سطح نیتریک اکساید و کاهش سطح آنیون‌های سوپراکسید شود (۹۸). مصرف کورکومین به همراه داروی IDV می‌تواند سبب کاهش شدید لود ویروس شود (۹۹). نانوکورکومین‌ها با بلوکه کردن سنتز cDNA ویروس در ناحیه gag از همانند سازی DNA ویروس جلوگیری می‌کند (۱۰۱). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد کورکومین برای درمان اسهال ناشی از HIV مناسب بوده است (۱۰۰).

## ❖ هیپاتیت B و C

کورکومین می‌تواند از طریق کاهش PGC-1 $\alpha$  سبب مهار همانند سازی ویروس هیپاتیت B شود (۱۰۲) به علاوه

با سرکوب مسیر Akt-SREBP-1 می‌تواند مانع همانند سازی ویروس هیپاتیت C شود (۱۰۳). کورکومین می‌تواند با مهار تولید سایتوکاین‌های التهاب زا (TNF $\alpha$  و IL6) از بروز هیپاتیت جلوگیری کند (۱۰۴-۱۰۶) و سبب کاهش التهاب کبد می‌شود (۱۰۷). از طرفی کورکومین می‌تواند از طریق اثر بر سیالیت پوشش ویروس هیپاتیت C از ورود آن به کبد جلوگیری می‌کند (۱۰۸).

## ۵. خاصیت ضد انگلی کورکومین

## ❖ لیشمانیا

کورکومین می‌تواند یک مهار کننده DNA توپوایزومراز | برای لیشمانیا دونوانی (L.donovani) باشد (۱۱۰). کورکومین با مهار نیتریک اکساید، سوپراکسید و پراکسی نیتریت از پروماستیگوت‌ها و آماستیگوت‌های L.donovani و پروماستیگوت‌های گونه لیشمانیا ماژور (L.major) محافظت می‌کند (۱۱۱). اما در برخی مطالعات بیان شده است که کورکومین با افزایش سطح کلسیم داخل سلولی و القای ROS منجر به مرگ سلول‌های آلوده به L.donovani می‌شود و از کورکومین به عنوان یک ماده ضد لیشمانیا نام می‌برد (۱۱۲).

## ❖ مالاریا

نشان داده شده است که مخلوط کورکومین و Artemisinin می‌تواند سبب از بین رفتن پلاسمودیوم فالسیپاریوم شود به علاوه تیمار موش‌های آلوده به پلاسمودیوم برقی با مخلوط کورکومین و Artemisinin مانع از عود مجدد بیماری می‌شود (۱۱۴ و ۱۱۳). بیان می‌شود که مکانیسم عمل کورکومین در مهار پلاسمودیوم فالسیپاریوم مهار فعالیت هیستون استیل ترانسفراز در این انگل است (۱۱۵). به علاوه بیان می‌شود تیمار موش‌های آلوده به پلاسمودیوم برقی سبب حذف سریع پارازیت از خون می‌شود اما نمی‌تواند پارازیت پنهان شده در کبد و طحال را برطرف کند و سطح زیرکلاس‌های مختلف IgG را



نیز افزایش می‌دهد (۱۱۶). در تحقیقات صورت گرفته از مخلوط کورکومین و  $\beta$ -Artemisinin به عنوان درمانی امید بخش برای بیماری مالاریا یاد می‌شود (۱۱۷).

تمام این نتایج خاصیت ضد التهابی و آنتی میکروبیال کورکومین را تصدیق می‌کند و کورکومین را به یک مکمل درمانی مناسب برای بیماری‌های ناشی از التهاب و برخی عفونت‌ها معرفی کرده است.

#### ۶. فراهمی زیستی

با وجود تمام اثرات مفید درمانی کورکومین به دلیل انحلال کم آن در آب، فراهمی زیستی این ماده پایین است. این ماده جذب ضعیفی از راه خوراکی دارد و به سرعت متابولیزه شده و از سیستم گردش خون حذف می‌شود. برای رفع این مشکلات راه‌های مختلفی بررسی شده است. یکی از این راه‌ها استفاده از فلفل به عنوان همراه (ادجوان - Adjuvant) است. نتایج، حاکی از افزایش حدود دو برابر جذب کورکومین در کنار مصرف فلفل است (۱۱۸). علاوه بر فلفل از کیتوزان و آلبومین نیز به عنوان حاملین طبیعی کورکومین استفاده شده است. در این تحقیق که از رت‌های مدل آرتریت روماتوئید استفاده شده است، نشان داده شد که میکروسفرهای زیست تخریب پذیر کورکومین در مقایسه با کورکومین خوراکی و یا کورکومین تزریقی به سبب کوتانئوس در بهبود علائم موفق تر بوده‌اند (۱۱۹). استفاده از نانو ذره‌های حاوی کورکومین از دیگر روش‌های افزایش فراهمی زیستی برای کورکومین است (۱۲۰) برای مثال در مطالعه‌ای که از نانو ذرات حاوی کورکومین استفاده شده بود، مشخص شد که تیمار سلول‌های توموری که با  $50\mu\text{m}$  نانو ذرات حاوی کورکومین به مدت ۴۸ ساعت، بسیار اثر بخش بوده و تکثیر سلول‌های سرطانی به شدت کاهش یافت. مهم‌ترین ویژگی این نانو ذرات حاوی کورکومین این است که تنها بر روی تکثیر سلول‌های

سرطانی اثر گذاشته و بر سلول‌های اپی تلیالی سالم بی اثر هستند، این موضوع احتمالاً به الگوی انتقال پیام که در سرطان‌ها در مقایسه با سلول‌های سالم شدت دارد بر می‌گردد. نانوکورکومین‌ها سطح بیان مولکول‌های کمک تحریکی CD86 را در سلول‌های دندریتیک افزایش می‌دهد و به سمت بلوغ می‌برد اما بر پروفایل سایتوکاینی سلول‌های دندریتیک تأثیری ندارد و سبب القای آپتوز در سلول‌های دندریتیک نیز نمی‌شود. ایمن بودن و تحمل این دارو توسط آزمایشات بالینی اثبات شده است (۱۲۱). با وجود این که نانوپارسیکل‌ها سبب القای آپتوز در سلول‌های متنوعی از جمله سرطان پانکراس می‌شود اما بر رده‌های سلولی سرطانی مری تأثیری نداشته و این موضوع احتمالاً نشان دهنده‌ی وجود مکانیسم‌های متنوع کورکومین بر سلول‌های سرطانی است. برای مثال در بیشتر سلول‌های درمان شده با کورکومین مولکول‌های غشایی آپتوززا از جمله BCL2 افزایش می‌یابد اما در مورد کارسینوم مری این مولکول‌ها دپده نمی‌شود (۱۲۱).

#### نتیجه‌گیری

کورکومین ماده مؤثره موجود در زردچوبه است که خواص درمانی آن سال‌هاست مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است. بر اساس نتایج این مطالعه مروری، کورکومین خواص ضد التهابی، ضد میکروبی، ضد ویروسی و ضد انگلی بسیار کارآمد داشته و در درمان برخی از بیماری‌های مزمن بسیار مفید می‌باشد. علاوه بر آن کورکومین دارای خواص ضد سرطانی است. با این وجود، زیست فراهمی پایین این ماده خواص درمانی آن را محدود کرده است. امروزه مکانیسم‌های متعددی برای افزایش این زیست فراهمی پیشنهاد شده است که می‌تواند جذب این ماده را بهبود بخشد.



## References

1. Ainechi Y, Herbal Materia Medica and Iran. Tehran: Publishing and Printing Institute of Tehran University, November 1370, pages 20 to 56.
2. Ghasemi dehkordi N, Herbal Pharmacopoeia Iran. Tehran: Ministry of Health and Medical Education, Department of Medicine Ghzarv, March 1381, pages 15 to 30.
3. Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold. *Advances in experimental medicine and biology*. 2007;595:1-75.
4. Glusker J. Intermolecular interactions around functional groups in crystals: data for modeling the binding of drugs to biological macromolecules. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. 1995;51(4):418-27.
5. Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta medica*. 1991;57(1):1-7.
6. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer research*. 2001;21(4B):2895-900.
7. Negi PS, Jayaprakasha GK, Jagan Mohan Rao L, Sakariah KK. Antibacterial activity of turmeric oil: a byproduct from curcumin manufacture. *Journal of agricultural and food chemistry*. 1999;47(10):4297-300.
8. Apisariyakul A, Vanittanakom N, Buddhasukh D. Antifungal activity of turmeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae). *Journal of ethnopharmacology*. 1995;49(3):163-9.
9. Arora RB, Kapoor V, Basu N, Jain AP. Anti-inflammatory studies on *Curcuma longa* (turmeric). *The Indian journal of medical research*. 1971;59(8):1289-95.
10. Kuo JJ, Chang HH, Tsai TH, Lee TY. Positive effect of curcumin on inflammation and mitochondrial dysfunction in obese mice with liver steatosis. *International journal of molecular medicine*. 2012;30(3):673-9.
11. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2001;21(21):8370-7.
12. Kanitkar M, Gokhale K, Galande S, Bhonde RR. Novel role of curcumin in the prevention of cytokine-induced islet death in vitro and diabetogenesis in vivo. *British journal of pharmacology*. 2008;155(5):702-13.
13. Ma C, Ma Z, Fu Q, Ma S. Curcumin attenuates allergic airway inflammation by regulation of CD4+CD25+ regulatory T cells (Tregs)/Th17 balance in ovalbumin-sensitized mice. *Fitoterapia*. 2013;87:57-64.
14. Mei X, Xu D, Xu S, Zheng Y, Xu S. Novel role of Zn(II)-curcumin in enhancing cell proliferation and adjusting proinflammatory cytokine-mediated oxidative damage of ethanol-induced acute gastric ulcers. *Chemico-biological interactions*. 2012;197(1):31-9.
15. Xu YX, Pindolia KR, Janakiraman N, Chapman RA, Gautam SC. Curcumin inhibits IL1 alpha and TNF-alpha induction of AP-1 and NF-kB DNA-binding activity in bone marrow stromal cells. *Hematopathology and molecular hematology*. 1997;11(1):49-62.
16. Han SS, Chung ST, Robertson DA, Ranjan D, Bondada S. Curcumin causes the growth arrest and apoptosis of B cell lymphoma by downregulation of egr-1, c-myc, bcl-XL, NF-kappa B, and p53. *Clinical immunology*. 1999;93(2):152-61.



17. Jobin C, Bradham CA, Russo MP, Juma B, Narula AS, Brenner DA, et al. Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-kappa B kinase activity. *Journal of immunology*. 1999;163(6):3474-83.
18. Literat A, Su F, Norwicki M, Durand M, Ramanathan R, Jones CA, et al. Regulation of pro-inflammatory cytokine expression by curcumin in hyaline membrane disease (HMD). *Life sciences*. 2001;70(3):253-67.
19. Gao X, Kuo J, Jiang H, Deeb D, Liu Y, Divine G, et al. Immunomodulatory activity of curcumin: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production in vitro. *Biochemical pharmacology*. 2004;68(1):51-61.
20. Fahey AJ, Adrian Robins R, Constantinescu CS. Curcumin modulation of IFN-beta and IL-12 signalling and cytokine induction in human T cells. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2007;11(5):1129-37.
21. Hong J, Bose M, Ju J, Ryu JH, Chen X, Sang S, et al. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis*. 2004;25(9):1671-9.
22. Kaur G, Tirkey N, Bharrhan S, Chanana V, Rishi P, Chopra K. Inhibition of oxidative stress and cytokine activity by curcumin in amelioration of endotoxin-induced experimental hepatotoxicity in rodents. *Clinical and experimental immunology*. 2006;145(2):313-21.
23. Buhrmann C, Mobasheri A, Busch F, Aldinger C, Stahlmann R, Montaseri A, et al. Curcumin modulates nuclear factor kappaB (NF-kappaB)-mediated inflammation in human tenocytes in vitro: role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *The Journal of biological chemistry*. 2011;286(32):28556-66.
24. Chuang SE, Cheng AL, Lin JK, Kuo ML. Inhibition by curcumin of diethylnitrosamine-induced hepatic hyperplasia, inflammation, cellular gene products and cell-cycle-related proteins in rats. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2000;38(11):991-5.
25. Meng Z, Yan C, Deng Q, Gao DF, Niu XL. Curcumin inhibits LPS-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells in vitro via ROS-relative TLR4-MAPK/NF-kappaB pathways. *Acta pharmacologica Sinica*. 2013;34(7):10-11.
26. Biswas S, Rahman I. Modulation of steroid activity in chronic inflammation: a novel anti-inflammatory role for curcumin. *Molecular nutrition & food research*. 2008;52(9):987-94.
27. Yun JM, Jialal I, Devaraj S. Epigenetic regulation of high glucose-induced proinflammatory cytokine production in monocytes by curcumin. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2011;22(5):450-8.
28. Villegas I, Sanchez-Fidalgo S, de la Lastra CA. Chemopreventive effect of dietary curcumin on inflammation-induced colorectal carcinogenesis in mice. *Molecular nutrition & food research*. 2011;55(2):259-67.
29. Abe Y, Hashimoto S, Horie T. Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 1999;39(1):41-7.
30. Kang BY, Song YJ, Kim KM, Choe YK, Hwang SY, Kim TS. Curcumin inhibits Th1 cytokine profile in CD4+ T cells by suppressing interleukin-12 production in macrophages.



British journal of pharmacology. 1999;128(2):380-4.

31. Wu SJ, Tam KW, Tsai YH, Chang CC, Chao JC. Curcumin and saikosaponin a inhibit chemical-induced liver inflammation and fibrosis in rats. The American journal of Chinese medicine. 2010; 38(1):99-111.

32. Cho YJ, Yi CO, Jeon BT, Jeong YY, Kang GM, Lee JE, et al. Curcumin attenuates radiation-induced inflammation and fibrosis in rat lungs. The Korean journal of physiology & pharmacology: official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology. 2013;17(4):267-74.

33. Zhong Y, Liu T, Lai W, Tan Y, Tian D, Guo Z. Heme oxygenase-1-mediated reactive oxygen species reduction is involved in the inhibitory effect of curcumin on lipopolysaccharide-induced monocyte chemoattractant protein-1 production in RAW264.7 macrophages. Molecular medicine reports. 2013;7(1):242-6.

34. Rennolds J, Malireddy S, Hassan F, Tridandapani S, Parinandi N, Boyaka PN, et al. Curcumin regulates airway epithelial cell cytokine responses to the pollutant cadmium. Biochemical and biophysical research communications. 2012;417(1):256-61.

35. Gonzales AM, Orlando RA. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. Nutrition & metabolism. 2008; 5:17.

36. Grandjean-Laquerriere A, Gangloff SC, Le Naour R, Trentesaux C, Hornebeck W, Guenounou M. Relative contribution of NF-kappaB and AP-1 in the modulation by curcumin and pyrrolidine dithiocarbamate of the UVB-induced cytokine expression by keratinocytes. Cytokine. 2002;18(3):168-77.

37. Gu Y, Lee HM, Napolitano N, Clemens M, Zhang Y, Sorsa T, et al. 4-methoxycarbonyl

curcumin: a unique inhibitor of both inflammatory mediators and periodontal inflammation. Mediators of inflammation. 2013; 329:740.

38. Cheppudira B, Fowler M, McGhee L, Greer A, Mares A, Petz L, et al. Curcumin: a novel therapeutic for burn pain and wound healing. Expert opinion on investigational drugs. 2013;22(10):1295-303.

39. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, Banaudha KK, Patnaik GK, Srimal RC, et al. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 1998;6(2):167-77.

40. Mani H, Sidhu GS, Kumari R, Gaddipati JP, Seth P, Maheshwari RK. Curcumin differentially regulates TGF-beta1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. BioFactors. 2002;16(1-2):29-43.

41. Kliem C, Merling A, Giaisi M, Kohler R, Krammer PH, Li-Weber M. Curcumin suppresses T cell activation by blocking Ca<sup>2+</sup> mobilization and nuclear factor of activated T cells (NFAT) activation. The Journal of biological chemistry. 2012;287(13):10200-9.

42. Ranjan D, Chen C, Johnston TD, Jeon H, Nagabhushan M. Curcumin inhibits mitogen stimulated lymphocyte proliferation, NFkappaB activation, and IL-2 signaling. The Journal of surgical research. 2004;121(2):171-7.

43. Chueh SC, Lai MK, Liu IS, Teng FC, Chen J. Curcumin enhances the immunosuppressive activity of cyclosporine in rat cardiac allografts and in mixed lymphocyte reactions. Transplantation proceedings. 2003;35(4):1603-5.

44. Satoskar RR, Shah SJ, Shenoy SG. Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with



postoperative inflammation. *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*. 1986;24(12):651-4.

45. Banerjee M, Tripathi LM, Srivastava VM, Puri A, Shukla R. Modulation of inflammatory mediators by ibuprofen and curcumin treatment during chronic inflammation in rat. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2003;25(2):213-24.

46. Huang WT, Niu KC, Chang CK, Lin MT, Chang CP. Curcumin inhibits the increase of glutamate, hydroxyl radicals and PGE2 in the hypothalamus and reduces fever during LPS-induced systemic inflammation in rabbits. *European journal of pharmacology*. 2008;593(1-3):105-11.

47. Manjunatha H, Srinivasan K. Protective effect of dietary curcumin and capsaicin on induced oxidation of low-density lipoprotein, iron-induced hepatotoxicity and carrageenan-induced inflammation in experimental rats. *The FEBS journal*. 2006;273(19):4528-37.

48. Kuhad A, Pilkhwai S, Sharma S, Tirkey N, Chopra K. Effect of curcumin on inflammation and oxidative stress in cisplatin-induced experimental nephrotoxicity. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007;55(25):10150-5.

49. Buyuklu M, Mehmet Kandemir F, Ozkaraca M, Set T, Murat Bakirci E, Topal E. Protective effect of curcumin against contrast induced nephropathy in rat kidney: what is happening to oxidative stress, inflammation, autophagy and apoptosis? *European review for medical and pharmacological sciences*. 2014;18(4):461-70.

50. Ueki M, Ueno M, Morishita J, Maekawa N. Curcumin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal inflammation in mice. *Journal of bioscience and bioengineering*. 2013;115(5):547-51.

51. Ghosh SS, Massey HD, Krieg R, Fazelbhoj ZA, Ghosh S, Sica DA, et al. Curcumin ameliorates renal failure in 5/6 nephrectomized rats: role of inflammation. *American journal of physiology Renal physiology*. 2009;296(5):F1146-57.

52. Ghosh SS, Krieg R, Massey HD, Sica DA, Fakhry I, Ghosh S, et al. Curcumin and enalapril ameliorate renal failure by antagonizing inflammation in 5/6 nephrectomized rats: role of phospholipase and cyclooxygenase. *American journal of physiology Renal physiology*. 2012;302(4):F439-54.

53. Zhong F, Chen H, Han L, Jin Y, Wang W. Curcumin attenuates lipopolysaccharide-induced renal inflammation. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2011;34(2):226-32.

54. Soetikno V, Sari FR, Lakshmanan AP, Arumugam S, Harima M, Suzuki K, et al. Curcumin alleviates oxidative stress, inflammation, and renal fibrosis in remnant kidney through the Nrf2-keap1 pathway. *Molecular nutrition & food research*. 2013;57(9):1649-59.

55. Moon DO, Kim MO, Lee HJ, Choi YH, Park YM, Heo MS, et al. Curcumin attenuates ovalbumin-induced airway inflammation by regulating nitric oxide. *Biochemical and biophysical research communications*. 2008;375(2):275-9.

56. Moghaddam SJ, Barta P, Mirabolfathinejad SG, Ammar-Aouchiche Z, Garza NT, Vo TT, et al. Curcumin inhibits COPD-like airway inflammation and lung cancer progression in mice. *Carcinogenesis*. 2009;30(11):1949-56.

57. Bansal S, Chhibber S. Curcumin alone and in combination with augmentin protects against pulmonary inflammation and acute lung injury generated during *Klebsiella pneumoniae* B5055-induced lung infection in BALB/c mice. *Journal of medical microbiology*. 2010;59(Pt 4):429-37.



58. Oh SW, Cha JY, Jung JE, Chang BC, Kwon HJ, Lee BR, et al. Curcumin attenuates allergic airway inflammation and hyper-responsiveness in mice through NF-kappaB inhibition. *Journal of ethnopharmacology*. 2011;136(3):414-21.
59. Narumoto O, Matsuo Y, Sakaguchi M, Shoji S, Yamashita N, Schubert D, et al. Suppressive effects of a pyrazole derivative of curcumin on airway inflammation and remodeling. *Experimental and molecular pathology*. 2012;93(1):18-25.
60. Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology*. 2008;149(7):3549-58.
61. Kowluru RA, Kanwar M. Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutrition & metabolism*. 2007;4:8.
62. Aggarwal BB. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annual review of nutrition*. 2010;30:173-99.
63. Clutterbuck AL, Mobasheri A, Shakibaei M, Allaway D, Harris P. Interleukin-1beta-induced extracellular matrix degradation and glycosaminoglycan release is inhibited by curcumin in an explant model of cartilage inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1171:428-35.
64. Csaki C, Mobasheri A, Shakibaei M. Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: inhibition of IL-1beta-induced NF-kappaB-mediated inflammation and apoptosis. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(6):R165.
65. Holt PR, Katz S, Kirshoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Digestive diseases and sciences*. 2005;50(11):2191-3.
66. Lubbad A, Oriowo MA, Khan I. Curcumin attenuates inflammation through inhibition of TLR-4 receptor in experimental colitis. *Molecular and cellular biochemistry*. 2009;322(1-2):127-35.
67. Bereswill S, Munoz M, Fischer A, Plickert R, Haag LM, Otto B, et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol, curcumin and simvastatin in acute small intestinal inflammation. *PloS one*. 2010;5(12):e15099.
68. Nones K, Dommels YE, Martell S, Butts C, McNabb WC, Park ZA, et al. The effects of dietary curcumin and rutin on colonic inflammation and gene expression in multidrug resistance gene-deficient (mdr1a<sup>-/-</sup>) mice, a model of inflammatory bowel diseases. *The British journal of nutrition*. 2009;101(2):169-81.
69. Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie D, Weber W. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;56(3):277-9.
70. Naik SR, Thakare VN, Patil SR. Protective effect of curcumin on experimentally induced inflammation, hepatotoxicity and cardiotoxicity in rats: evidence of its antioxidant property. *Experimental and toxicologic pathology: official journal of the Gesellschaft für Toxikologische Pathologie*. 2011;63(5):419-31.
71. Patro BS, Rele S, Chintalwar GJ, Chattopadhyay S, Adhikari S, Mukherjee T. Protective activities of some phenolic 1,3-diketones against lipid peroxidation: possible involvement of the 1,3-diketone moiety. *Chembiochem: a European journal of chemical biology*. 2002;3(4):364-70.



72. Lian YT, Yang XF, Wang ZH, Yang Y, Yang Y, Shu YW, et al. Curcumin serves as a human kv1.3 blocker to inhibit effector memory T lymphocyte activities. *Phytotherapy research: PTR*. 2013;27(9):1321-7.
73. Huang G, Yang Y, Xu Z, Zhou P, Gong W, Li Y, et al. Downregulation of B lymphocyte stimulator expression by curcumin in B lymphocyte via suppressing nuclear translocation of NF-kappaB. *European journal of pharmacology*. 2011;650(1):451-7.
74. Sun J, Zhao Y, Hu J. Curcumin inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation by inhibiting IL-1beta and IL-6 production in mice. *PloS one*. 2013;8(6):e67078.
75. Mito S, Watanabe K, Harima M, Thandavarayan RA, Veeraveedu PT, Sukumaran V, et al. Curcumin ameliorates cardiac inflammation in rats with autoimmune myocarditis. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2011;34(7):974-9.
76. Natarajan C, Bright JJ. Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through Janus kinase-STAT pathway in T lymphocytes. *Journal of immunology*. 2002;168(12):6506-13.
77. Chearwae W, Bright JJ. 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2) and curcumin modulate the expression of toll-like receptors 4 and 9 in autoimmune T lymphocyte. *Journal of clinical immunology*. 2008;28(5):558-70.
78. Mahady GB, Pendland SL, Yun G, Lu ZZ. Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. *Anticancer research*. 2002;22(6C):4179-81.
79. De R, Kundu P, Swarnakar S, Ramamurthy T, Chowdhury A, Nair GB, et al. Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(4):1592-7.
80. Foryst-Ludwig A, Neumann M, Schneider-Brachert W, Naumann M. Curcumin blocks NF-kappaB and the motogenic response in *Helicobacter pylori*-infected epithelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;316(4):1065-72.
81. Sintara K, Thong-Ngam D, Patumraj S, Klaikeaw N, Chatsuwat T. Curcumin suppresses gastric NF-kappaB activation and macromolecular leakage in *Helicobacter pylori*-infected rats. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(32):4039-46.
82. Zaidi SF, Yamamoto T, Refaat A, Ahmed K, Sakurai H, Saiki I, et al. Modulation of activation-induced cytidine deaminase by curcumin in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *Helicobacter*. 2009;14(6):588-95.
83. Kundu P, De R, Pal I, Mukhopadhyay AK, Saha DR, Swarnakar S. Curcumin alleviates matrix metalloproteinase-3 and -9 activities during eradication of *Helicobacter pylori* infection in cultured cells and mice. *PloS one*. 2011;6(1):e16306.
84. Di Mario F, Cavallaro LG, Nouvenne A, Stefani N, Cavestro GM, Iori V, et al. A curcumin-based 1-week triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: something to learn from failure? *Helicobacter*. 2007;12(3):238-43.
85. Kaur S, Modi NH, Panda D, Roy N. Probing the binding site of curcumin in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* FtsZ--a structural insight to unveil antibacterial activity of curcumin. *European journal of medicinal chemistry*. 2010;45(9):4209-14.
86. Bellio P, Brisdelli F, Perilli M, Sabatini A, Bottoni C, Segatore B, et al. Curcumin inhibits





the SOS response induced by levofloxacin in *Escherichia coli*. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2013.

87.Katsuyama Y, Hirose Y, Funa N, Ohnishi Y, Horinouchi S. Precursor-directed biosynthesis of curcumin analogs in *Escherichia coli*. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2010;74(3):641-5.

88.Mun SH, Joung DK, Kim YS, Kang OH, Kim SB, Seo YS, et al. Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2013;20(8-9):714-8.

89.Ribeiro AP, Pavarina AC, Dovigo LN, Brunetti IL, Bagnato VS, Vergani CE, et al. Phototoxic effect of curcumin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and L929 fibroblasts. *Lasers in medical science*. 2013;28(2):391-8.

90.Xu F, Diao R, Liu J, Kang Y, Wang X, Shi L. Curcumin attenuates *staphylococcus aureus*-induced acute lung injury. *The clinical respiratory journal*. 2014.

91.Deby-Dupont G, Mouithys-Mickalad A, Serteyn D, Lamy M, Deby C. Resveratrol and curcumin reduce the respiratory burst of *Chlamydia*-primed THP-1 cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;333(1):21-7.

92.Divya CS, Pillai MR. Antitumor action of curcumin in human papillomavirus associated cells involves downregulation of viral oncogenes, prevention of NFkB and AP-1 translocation, and modulation of apoptosis. *Molecular carcinogenesis*. 2006;45(5):320-32.

93.Maher DM, Bell MC, O'Donnell EA, Gupta BK, Jaggi M, Chauhan SC. Curcumin suppresses human papillomavirus oncoproteins,

restores p53, Rb, and PTPN13 proteins and inhibits benzo[a]pyrene-induced upregulation of HPV E7. *Molecular carcinogenesis*. 2011;50(1):47-57.

94.Basu P, Dutta S, Begum R, Mittal S, Dutta PD, Bharti AC, et al. Clearance of cervical human papillomavirus infection by topical application of curcumin and curcumin containing polyherbal cream: a phase II randomized controlled study. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2013;14(10):5753-9.

95.Sui Z, Salto R, Li J, Craik C, Ortiz de Montellano PR. Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 1993;1(6):415-22.

96.Mazumder A, Neamati N, Sunder S, Schulz J, Pertz H, Eich E, et al. Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action. *Journal of medicinal chemistry*. 1997;40(19):3057-63.

97.Vajragupta O, Boonchoong P, Morris GM, Olson AJ. Active site binding modes of curcumin in HIV-1 protease and integrase. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2005;15(14):3364-8.

98.Chai H, Yan S, Lin P, Lumsden AB, Yao Q, Chen C. Curcumin blocks HIV protease inhibitor ritonavir-induced vascular dysfunction in porcine coronary arteries. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;200(6):820-30.

99.Riva DA, Fernandez-Larrosa PN, Dolcini GL, Martinez-Peralta LA, Coulombie FC, Mersich SE. Two immunomodulators, curcumin and sulfasalazine, enhance IDV antiretroviral activity in HIV-1 persistently infected cells. *Archives of virology*. 2008;153(3):561-5.



100. Contreas CN, Panossian AM, Tran TT, Singh HM. Treatment of HIV-associated diarrhea with curcumin. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(10):2188-91.
101. Gandapu U, Chaitanya RK, Kishore G, Reddy RC, Kondapi AK. Curcumin-loaded apotransferrin nanoparticles provide efficient cellular uptake and effectively inhibit HIV-1 replication in vitro. *PloS one*. 2011;6(8):e23388.
102. Rechtman MM, Har-Noy O, Bar-Yishay I, Fishman S, Adamovich Y, Shaul Y, et al. Curcumin inhibits hepatitis B virus via down-regulation of the metabolic coactivator PGC-1alpha. *FEBS letters*. 2010;584(11):2485-90.
103. Kim K, Kim KH, Kim HY, Cho HK, Sakamoto N, Cheong J. Curcumin inhibits hepatitis C virus replication via suppressing the Akt-SREBP-1 pathway. *FEBS letters*. 2010;584(4):707-12.
104. Tu CT, Han B, Liu HC, Zhang SC. Curcumin protects mice against concanavalin A-induced hepatitis by inhibiting intrahepatic intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and CXCL10 expression. *Molecular and cellular biochemistry*. 2011;358(1-2):53-60.
105. Tu CT, Yao QY, Xu BL, Zhang SC. Curcumin protects against concanavalin A-induced hepatitis in mice through inhibiting the cytoplasmic translocation and expression of high mobility group box 1. *Inflammation*. 2013;36(1):206-15.
106. Wang C, Nie H, Li K, Zhang YX, Yang F, Li CB, et al. Curcumin inhibits HMGB1 releasing and attenuates concanavalin A-induced hepatitis in mice. *European journal of pharmacology*. 2012;697(1-3):152-7.
107. Somanawat K, Thong-Ngam D, Klaikeaw N. Curcumin attenuated paracetamol overdose induced hepatitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(12):1962-7.
108. Anggakusuma, Colpitts CC, Schang LM, Rachmawati H, Frentzen A, Pfaender S, et al. Turmeric curcumin inhibits entry of all hepatitis C virus genotypes into human liver cells. *Gut*. 2013.
109. Gomes Dde C, Alegrio LV, de Lima ME, Leon LL, Araujo CA. Synthetic derivatives of curcumin and their activity against *Leishmania amazonensis*. *Arzneimittel-Forschung*. 2002;52(2):120-4.
110. Das R, Roy A, Ganguly A, Datta N, Majumder HK. WITHDRAWN: Curcumin, a dietary polyphenol, emerges as a novel inhibitor of DNA topoisomerase I of kinetoplastid parasite *Leishmania donovani*. *The Biochemical journal*. 2008.
111. Chan MM, Adapala NS, Fong D. Curcumin overcomes the inhibitory effect of nitric oxide on *Leishmania*. *Parasitology research*. 2005;96(1):49-56.
112. Das R, Roy A, Dutta N, Majumder HK. Reactive oxygen species and imbalance of calcium homeostasis contributes to curcumin induced programmed cell death in *Leishmania donovani*. *Apoptosis: an international journal on programmed cell death*. 2008;13(7):867-82.
113. Nandakumar DN, Nagaraj VA, Vathsala PG, Rangarajan P, Padmanaban G. Curcumin-artemisinin combination therapy for malaria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(5):1859-60.
114. Reddy RC, Vatsala PG, Keshamouni VG, Padmanaban G, Rangarajan PN. Curcumin for malaria therapy. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;326(2):472-4.
115. Cui L, Miao J, Cui L. Cytotoxic effect of curcumin on malaria parasite *Plasmodium falciparum*: inhibition of histone acetylation and generation of reactive oxygen species.



Antimicrobial agents and chemotherapy. 2007;51(2):488-94.

116.Vathsala PG, Dende C, Nagaraj VA, Bhattacharya D, Das G, Rangarajan PN, et al. Curcumin-arteether combination therapy of Plasmodium berghei-infected mice prevents recrudescence through immunomodulation. PloS one. 2012;7(1):e29442.

117.Memvanga PB, Coco R, Preat V. An oral malaria therapy: curcumin-loaded lipid-based drug delivery systems combined with beta-arteether. Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society. 2013;172(3):904-13.

118.Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. Molecular pharmaceutics. 2007;4(6):807-18.

119.Kumar V, Lewis SA, Mutalik S, Shenoy DB, Venkatesh, Udupa N. Biodegradable microspheres of curcumin for treatment of inflammation. Indian journal of physiology and pharmacology. 2002;46(2):209-17.

120.Singh AK, Jiang Y, Gupta S, Younus M, Ramzan M. Anti-inflammatory potency of nano-formulated puerarin and curcumin in rats subjected to the lipopolysaccharide-induced inflammation. Journal of medicinal food. 2013;16(10):899-911.

121.Milano F, Mari L, van de Luijtgaarden W, Parikh K, Calpe S, Krishnadath KK. Nano-curcumin inhibits proliferation of esophageal adenocarcinoma cells and enhances the T cell mediated immune response. Frontiers in oncology. 2013; 3:137.