

مروری بر اثرات فارماکولوژیک و خواص دارویی کورکومین

مسعود مدرسی^۱، محمدرضا حرف‌بل^۲، فرهاد احمدی^{۳*}

۱- استادیار، گروه فارماکونوزی و بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳- استادیار، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
* آدرس مکاتبه: تهران، اتوبان همت، جنب برج میلاد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده داروسازی، گروه

شیمی دارویی، کدپستی: ۱۴۴۹۶۱۴۵۳۵

تلفن: ۸۶۷۰۲۰۳۰ (۰۲۱)، نمابر: ۸۶۷۰۲۰۳۰ (۰۲۱)

پست الکترونیک: fahmadi@kums.ac.ir

تاریخ تصویب: ۹۵/۱۲/۱۷

تاریخ دریافت: ۹۵/۷/۳

چکیده

کورکومین یک ترکیب طبیعی می‌باشد که از ریزوم گیاه زردچوبه به دست می‌آید. این ترکیب از طریق مکانیسم‌های مختلف سلولی و مولکولی موجب اثرات مختلف فارماکولوژیک و درمانی می‌شود. با توجه به کاربرد دارویی و همچنین خواص فارماکولوژیکی کورکومین، نیاز به بررسی اثرات فارماکولوژیک این ترکیب جهت بهره‌برداری از آن در انجام تحقیقات بالینی احساس می‌شود. از جمله مهم‌ترین اثرات درمانی این ترکیب می‌توان به اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدسرطانی آن اشاره نمود. با توجه به اینکه عوارض جانبی و سمیت خاصی از کورکومین گزارش نشده است، لذا مصرف این ترکیب طبیعی به عنوان مکمل دارویی در رژیم‌های درمانی جهت درمان بیماری‌های مختلف مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات متعدد بالینی در رابطه با مصرف توأم کورکومین با داروهای شیمی درمانی نشان داده است که کورکومین موجب افزایش اثربخشی داروهای شیمی درمانی یا کاهش عوارض جانبی آنها می‌شود. هدف از این مطالعه ارائه یک مقاله مروری از بررسی‌های انجام شده در زمینه اثرات فارماکولوژیک و خواص درمانی ترکیب کورکومین می‌باشد.

گل‌واژگان: کورکومین، اثرات فارماکولوژیک، خواص درمانی



مقدمه

جاروب‌کنندگی رادیکال‌های آزاد، مهار پراکسیداسیون چربی، کاهش کلاسترول، کاهش تجمع پلاکتی، کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی، بهبود هضم غذا از طریق افزایش جریان صفرا، تعدیل سابتوکاين‌ها و ديگر عوامل التهابی اشاره نمود [۱۱، ۱۲].

امروزه مشخص شده است که بسیاری از بیماری‌های مزمن، ناشی از برهم خوردن تعادل واکنشگرهای التهابی هستند [۱۳، ۱۴]. شواهد علمی اخیر کاملاً ثابت می‌نمایند که زردچوبه و مخصوصاً کورکومین، از خود فعالیت ضدالتهابی بالایی نشان می‌دهند که این فعالیت از طریق سیستم‌های متعددی صورت می‌پذیرد. بنابراین جای تعجب نیست که زردچوبه و کورکومین جهت درمان بسیاری از بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۵، ۱۸].

اثرات پیش‌اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی

در حالی که پیش‌اکسیدان‌ها به عنوان واسطه‌های بیماری‌های گوناگونی مطرح می‌شوند، آنتی‌اکسیدان‌ها عموماً برای به تأخیر انداختن و یا توقف بیماری‌ها به کار می‌روند. علیرغم آنکه این عبارت همواره صادق نیست، اما بسیاری از سابتوکاين‌ها اثرات خود را از طریق مکانیسم پیش‌اکسیدانی اعمال می‌کنند. گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) نقش مهمی را در سمیت سلولی در سیستم ایمنی ایفاء می‌نمایند. گزارش‌های متعددی مبنی بر این است که کورکومین می‌تواند هر دو نقش پیش‌اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی را ایفاء کند. در مورد مکانیسم اثرات پیش‌اکسیدانی اول آنکه کورکومین می‌تواند بیان RO را در سلول تهییج کند که نقش مهمی در القای اثرات ضدتکثیر سلولی این ترکیب ایفاء می‌نماید. دوم آنکه کورکومین به

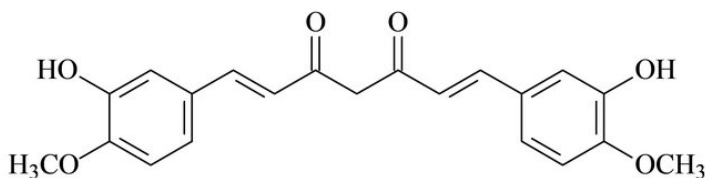
امروزه توجه به استفاده از گیاهان دارویی در درمان بیماری‌ها رو به گسترش است و در این بین استخراج و بررسی خواص ترکیبات گیاهی در درمان بیماری‌های مختلف از جمله سرطان و ارائه مکانیسم‌های عملکرد دارویی این ترکیبات به شدت مورد توجه قرار گرفته است [۱].

کورکومین ماده مؤثره ریزوم گیاه زردچوبه (با نام علمی *Curcuma longa*) بوده و دارای نام شیمیایی diferuloylmethane و فرمول شیمیایی $C_{21}H_{20}O_6$ می‌باشد [۲]. ساختار گسترده شیمیایی این ترکیب طبیعی در شکل شماره ۱ ارائه شده است.

کورکومین که در حدود ۲ تا ۸ درصد ترکیبات زردچوبه را تشکیل می‌دهد، عامل اصلی رنگ زرد و طلایی زردچوبه می‌باشد و همچنین به عنوان مسئول بسیاری از خواص زردچوبه تشخیص داده شده است [۳، ۴].

در سال ۱۸۱۵ برای اولین بار کورکومین از زردچوبه جداسازی و خالص شد و در سال ۱۹۱۰ ساختار آن به صورت دی‌فرولوئیل متان معرفی و بیان شد که کورکومین از اتصال دو گروه کروموفور آریل بوتن-۲-ان (فرولوئیل) به یک گروه متیلن تشکیل شده است [۵، ۶، ۳]. کورکومین یک ماده فلورسانس لیپوفیل است که دارای گروه‌های فنولیک و پیوندهای کونژوگه می‌باشد [۷].

کورکومین سمیت ذاتی کمی دارد اما دامنه وسیعی از فعالیت‌های فارماکولوژیک شامل آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضد میکروبی و خواص ضدسرطانی را از خود نشان می‌دهد [۸-۱۰]. از جمله دیگر فعالیت‌هایی که برای کورکومین ذکر می‌شود می‌توان به کاهندگی چربی خون، محافظت کبدی، مهار لیپواکسیژناز، مهار سیکلواکسیژناز، مهار پروتازها،



شکل شماره ۱- ساختار شیمیایی گسترده کورکومین



اثرات ضد التهابی

اثرات ضد التهابی کورکومین در بسیاری از مطالعات به اثبات رسیده است. از آنجایی که استرس اکسیداتیو منجر به بیماری‌های التهابی مزمن می‌شود، لذا ترکیبات آنتی‌اکسیدان می‌توانند در پیشگیری و درمان اختلالات التهابی سودمند باشند [۲۷]. کورکومین فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالایی از خود بروز می‌دهد. پاسخ به این پرسش که آیا فعالیت ضد التهابی کورکومین وابسته به فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن می‌باشد، چندان آسان نیست. از آنجایی که بسیاری از آنتی‌اکسیدان‌هایی که تاکنون شناسایی شده‌اند، خواص ضد التهابی ندارند بعید به نظر می‌رسد که اثرات ضد التهابی کورکومین تنها ناشی از خواص آنتی‌اکسیدانی آن باشد. کورکومین به عنوان یک عامل ضد التهابی قوی، اثرات خود را از طریق مکانیسم‌های متعددی بروز می‌دهد. اول آنکه کورکومین فعال شدن فاکتور $\text{NF-}\kappa\text{B}$ که القاء کننده بیان محصولات ژنی پیش التهابی است، را مهار می‌نماید [۲۹-۳۳]. دوم آنکه کورکومین باعث تعدیل کاهشی بیان آنزیم‌های التهابی از قبیل سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) و نیتریک اکساید سیتاز قابل القاء (iNOS) که در بسیاری از التهابات ایفای نقش می‌نمایند، می‌شود [۲۷، ۳۴-۳۷]. سوم آنکه کورکومین باعث مهار بیان آنزیم پیش التهابی دیگری به نام ۵-لیپوکسیژناز (5-LOX) شده [۳۳، ۳۴، ۳۷، ۳۸] و نیز به جایگاه فعال آن متصل و مانع فعالیت این آنزیم می‌شود [۳۴]. چهارم آنکه کورکومین باعث کاهش بیان مولکول‌های متعدد چسبیده به سطح سلول که به واسطه‌های التهابی متصل می‌شوند، می‌گردد [۳۹]. پنجم آنکه کورکومین باعث کاهش بیان CRP و سایتوکاین‌های التهابی مختلف شامل $\text{TNF-}\alpha$ ، IL-1 ، IL-6 ، IL-8 و کموکاین‌ها می‌شود [۴۰، ۴۵]. ششم آنکه کورکومین باعث مهار فعالیت $\text{TNF-}\alpha$ که یکی از مهم‌ترین واسطه‌های پیش التهابی می‌باشد، می‌گردد [۴۶، ۴۸]. علاوه بر این، کورکومین تکثیر و مهاجرت لنفوسیت‌های T را مهار می‌نماید [۴۴].

تیوردوکسین ردوکتاز (TR) متصل شده و این آنزیم را به NADPH oxidase تبدیل می‌کند و بدین ترتیب منجر به تولید بیشتر ROs می‌شود. به علت آنکه TR در سلول‌های سرطانی به مقدار زیادی تولید می‌شود [۱۹-۲۴]. کورکومین اثرات آنتی‌اکسیدانی و جاروب‌کنندگی رادیکال‌های آزاد بارزی در محیط‌های زنده و غیرزنده از خود نشان می‌دهد. این ترکیب با خنثی نمودن ROs می‌تواند سلول‌های طبیعی را از آسیب‌های اکسیداتیو محافظت نماید. استنباط شده است که فعالیت آنتی‌اکسیدانی و جاروب‌کنندگی رادیکال‌های آزاد کورکومین برخاسته از گروه‌های OH فنولی یا گروه CH_2 بخش بتا- دی کتون مولکول می‌باشد. رادیکال‌های آزاد با دریافت پروتون از کورکومین و یا با گرفتن الکترون از این ترکیب، خنثی و غیرفعال می‌شوند [۲۵]. البته اثبات شده است که کورکومین توانایی دریافت الکترون و احیاء شدن را نیز دارد. در پژوهشی که نویسندگان این مقاله به طور آزمایشگاهی درخصوص بررسی رفتار اکسایش-کاهش کورکومین بر سطح الکتروود قطره جیوه آویزان و مکانیسم اکسایش-کاهش آن انجام داده‌اند، مشخص شد که کورکومین می‌تواند براحتی الکترون را از گونه‌های کاهنده دریافت نموده و خود با یک مکانیسم چهار الکترونی احیاء شود [۲۶].

کورکومین اثرات آنتی‌اکسیدانی خود را بویژه در محیط‌های زنده از طریق مکانیسم‌های دیگری نیز اعمال می‌نماید. این ترکیب عمدتاً از طریق مهار رادیکال‌های سوپراکساید، هیدروژن پراکساید و نیتریک اکساید اثرات آنتی‌اکسیدانی را نمایان می‌سازد [۲۷، ۲۸]. اثبات شده است که کورکومین همچنین فعالیت بسیاری از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان را از قبیل کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، هم‌اکسیژناز و گلوتاتیون پراکسیداز را افزایش داده و از این طریق از پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری می‌نماید. علاوه بر آن، این ترکیب فعالیت آنزیم‌های سم‌زدایی‌کننده را در کبد و کلیه افزایش داده و سلول‌های نرمال را در برابر پروسه‌های کاسینوژنز محافظت می‌کند. همچنین کورکومین فعالیت آنزیم‌های دیگری از قبیل گلوتاتیون ترانسفراز را تقویت نموده و میزان گلوتاتیون احیاء شده و گروه‌های سولفیدریل آزاد را افزایش داده و در نهایت سطح آنتی‌اکسیدانی محیط زنده را بالا می‌برد [۲۷].



حاکمی از آن هستند که این ترکیب می‌تواند از تشکیل یا گسترش تومورها جلوگیری نموده و یا از میزان آنها بکاهد. کورکومین با اعمال اثرات آنتی‌آنژیوژنز و القاء آپوپتوز و دخالت در سیکل تکثیر سلولی، توانسته است که از بروز گسترش سرطان‌ها پیشگیری نماید [۶۹-۷۰]. کورکومین از طریق مکانیسم‌های متعددی، اثرات ضدسرطانی خود را بروز می‌دهد. اول آنکه کورکومین باعث مهار و سرکوب تکثیر سلولی طیف وسیعی از سلول‌های سرطانی می‌شود که این اثرات را از طریق تعدیل کاهشی محصولات ژنی ضدآپوپتوز، فعال‌سازی کاسپاز و تهییج ژن‌های سرکوب‌کننده سرطان از قبیل P53 اعمال می‌نماید [۷۱-۷۳]. این ترکیب توانسته است با مهار VEGF، آنژیوپوئین I و II و تیروزین کیناز Flk-1/KDR (یکی از رسیپتورهای VEGF)، از خود اثرات آنتی‌آنژیوژنز نشان دهد. علاوه بر این، کورکومین با فعال‌سازی پروتئین‌های Bcl-2 و Bcl-XL، القاء کاسپازهای ۳، ۸ و ۹ و آزادسازی سیتوکروم C و فعال‌سازی PPAR- γ ، آپوپتوز را فعال می‌نماید [۷۴، ۷۵، ۷۰]. دوم آنکه کورکومین باعث مهار تهاجم تومورها از طریق تعدیل کاهشی متالوپروتئین‌های ماتریکس (MMPs)، مولکول‌های چسبنده سطحی سلول NF- κ B، AP-1، COX-2، LOX، TNF- α ، کموکاین‌ها، فاکتورهای رشد (EGFR و HER-2) و مهار فعالیت N-Terminal و پروتئین تیروزین کیناز می‌شود [۷۸-۷۹، ۵۹]. مواجهه رده‌های سلولی متعدد گوارشی انسانی با کورکومین، باعث مهار پراکسیداسیون لیپیدی، مهار بیان COX-2 و مهار تولید PGE2 و افزایش میزان آنزیم گلوکوتاتیون-S-ترانسفراز می‌شود [۷۹، ۲۷]. سوم آنکه کورکومین به وسیله سرکوب سایتوکاین‌های آنژیوژنیک از قبیل IL-1 β ، IL-6 و IL-23 باعث مهار آنژیوژنز در برخی تومورها می‌شود [۸۱، ۸۰، ۲۷]. چهارم آنکه با توجه به وجود رابطه میان التهاب و بروز سرطان، اثرات ضدالتهابی کورکومین به خوبی به اثرات ضدتوموری آن کمک می‌نماید. این ترکیب با کاهش تولید میانجی‌گرهای فرآیند ایجاد التهاب از قبیل COX-2، لپوکسیژناز ۲، iNOS و سایتوکاین‌های مربوطه، از بروز چندین نوع سرطان پیشگیری نموده است [۲۷]. پنجم آنکه یکی از مکانیسم‌های محتمل سرکوب گسترش تومور، اثر

اثرات تنظیمی بر روی سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد

اثبات شده است که کورکومین می‌تواند فعالیت سلولی سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد متعددی را تنظیم نماید [۲۷]. اول آنکه باعث تعدیل کاهشی اثر فاکتور رشد اپیدرمی، از طریق تعدیل کاهشی بیان و فعالیت گیرنده‌های EGF می‌شود [۴۹-۵۱]. دوم کورکومین باعث تعدیل کاهشی در فعالیت EGFR-2 انسانی (HER-2/neu) که یک گیرنده فاکتور رشدی بوده و ارتباط تنگاتنگی با سرطان سینه، ریه، کلیه و پروستات دارد، می‌شود. سوم آنکه کورکومین باعث سرکوب فعالیت IL-6 از طریق تعدیل کاهشی STAT3 می‌شود [۵۲-۵۵]. این ترکیب همچنین فاکتور رشد TGF- β 1 را مهار نموده و میزان تولید بسیاری از سایتوکاین‌های پیش التهابی از قبیل TNF- α و MPC-1 را کاهش می‌دهد [۵۶، ۵۷، ۲۷].

نقش در آنژیوژنز

آنژیوژنز یکی از مراحل رگزایی در بافت است که در تومورهای سفت نقش حیاتی دارد. مولکول‌های بسیاری در ارتباط با آنژیوژنز وجود دارند که شامل فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF)، COX-2 و TNF- α می‌باشند [۵۸، ۳۴]. اول آنکه کورکومین با مهار بیان NF- κ B و اختلال در نقش سیگنالینگ آن در بروز آنژیوژنز، منجر به تعدیل کاهشی بیان VEGF است [۶۰-۵۹]. دوم آنکه کورکومین آنژیوژنز وابسته به FGF را تعدیل کاهشی می‌دهد [۶۴-۶۱]. سوم آنکه کورکومین باعث تعدیل منفی در بیان COX-2 می‌شود [۶۵، ۴۶، ۳۴] و چهارم آنکه این مولکول باعث مهار بیان و فعالیت TNF- α می‌گردد. کورکومین همچنین از طریق کاهش میزان بیان پروتئین‌های دخیل در آنژیوژنز از قبیل MMP-2، MMP-9 و PKC-a باعث مهار آنژیوژنز می‌شود. بر اساس تمامی این شواهد می‌توان بیان داشت که کورکومین از طریق مسیرهای متعدد، قابلیت مهار آنژیوژنز را دارد [۶۸-۶۶، ۲۷].

سرطان

کورکومین در سرطان‌های مختلف از خود اثرات پیشگیری‌کننده و درمانی نشان داده است. تحقیقات زیادی



تیپ II مؤثر باشد [۹۴-۹۱]. کورکومین همچنین به بهبود بیماران دیابتی نیز کمک می‌نماید [۹۵]. این ترکیب با داشتن اثراتی از قبیل مهار پروتئازوم (یک پروتئین کنترل‌کننده سطح پروتئین‌های دخیل در آپوپتوز می‌باشد)، نفروپروتکتیو، آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، کاهش‌دهندگی قند خون، کاهش‌دهندگی چربی خون و کاهش‌دهندگی هموگلوبین A1c می‌تواند در کند نمودن یا توقف روند پیشرفت بیماری دیابت تیپ II تأثیرگذار باشد [۹۸، ۹۶].

بیماری‌های قلبی عروقی

ثابت شده است که کورکومین می‌تواند از انفارکتوس میوکارد و دیگر بیماری‌های قلبی عروقی پیشگیری نماید [۹۹]. آترواسکلروزیس شایع‌ترین بیماری قلبی است. آترواسکلروز شامل استقرار چربی، کلسترول، کمپلکس کربوهیدرات و فیبرین (عامل ایجاد لخته در خون) و نظایر آنها در جدار داخلی رگ‌های اصلی می‌باشد که به آن پلاک می‌گویند. پلاک می‌تواند رگ را به صورت کامل یا جزئی مسدود نموده و جریان خون شریانی را بلوک نماید. این امر می‌تواند منجر به تشکیل لخته بر سطح پلاک بشود [۱۰۰، ۲۷]. اگر هر کدام از این حالات پیش آید و جریان خون عروق کرونری قطع شود، می‌تواند به حمله قلبی منجر شود. برخی از مکانیسم‌های قابل کنترل گسترش آترواسکلروز شامل اکسیداسیون LDL، تجمع پلاکتی غیرطبیعی و التهاب می‌باشند و این درحالی است که کورکومین دارای خواص ضدتجمع پلاکتی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشد [۱۰۳-۱۰۱، ۲۷]. به نظر می‌رسد توانایی کورکومین در کنترل تجمع پلاکتی به طور مستقیم وابسته به مهار ترومبوکسان و افزایش فعالیت پروستاگلین است. کورکومین یک آنتی‌اکسیدان قوی و یک جاروب‌کننده رادیکال‌های آزاد است که از این طریق آسیب‌های سلولی را کاهش می‌دهد. کورکومین همچنین سبب کاهش سطح چربی خون (تری‌گلیسرید و به طور خاص کلسترول)، LDL و VLDL سرمی شده و سطح HDL را افزایش می‌دهد [۱۰۶-۱۰۴، ۹۹، ۲۷]. این ترکیب همچنین با مکانیسم مهار یا پیشگیری از فرآیند استرس اکسیداتیو و اعمال اثرات مستقیم کاردیوپروتکتیو

مهارکنندگی شیمیایی کورکومین باشد. بنابراین مصرف موضعی آن به شدت، التهابات ناشی از 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)، هایپرپلازی، تکثیر سلولی، فعالیت ODC، تولید گونه‌های فعال اکسیژن، تغییرات اکسیداتیو DNA و تشکیل پاپیلوما را مهار می‌کند [۸۴-۸۲]. از آنجایی‌که تولید ROS در پروسه‌های ایجاد سرطان دخالت دارد، لذا بخشی از اثرات ضدسرطانی کورکومین مرتبط با اثرات آنتی‌اکسیدانی و جاروب‌کنندگی ROS می‌باشد [۷۴، ۲۷]. مکانیسم دیگر بروز اثرات ضدسرطانی کورکومین، دخالت در سیکل سلولی و کاهش میزان بیان CDKs می‌باشد. CDKs در حقیقت سرین/ترئونین کینازهایی هستند که پیشرفت سیکل سلولی را کنترل می‌نمایند [۸۵]. کورکومین همچنین فسفریلاسیون STAT3 که مسئول سیگنالینگ مسیرهای سرطان‌زایی می‌باشد را مهار می‌کند [۷۴].

دیابت

کورکومین در مقابله با دیابت تیپ II که در آن بیمار به سمت مقاومت به انسولین پیش می‌رود، نقش ایفاء می‌نماید [۸۶]. استرس‌های اکسیداتیو ناشی از هایپرگلیسمی، تغییر در متابولیسم انرژی و واسطه‌های التهابی، نقش بسیار مهمی را در پاتولوژی دیابت و خالی نمودن سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی سلولی و القاء تولید ROS بازی می‌نمایند [۸۷]. استرس‌های اکسیداتیو به همراه هایپرگلیسمی، عملکرد سلولی و نیز عملکرد عروقی و نورونی را تخریب می‌کنند. غلظت بالای گلوکز باعث القاء تولید رادیکال‌های آزاد از یکی از مسیرهای سه گانه AGEs، فعال‌سازی پروتئین کیناز C و مسیر احیاء آلدوز می‌شود [۸۹، ۸۸]. فاکتور مهم دیگری که منجر به افزایش ROS می‌شود، TNF می‌باشد که می‌تواند به عنوان حلقه ارتباطی بین چاقی و دیابت مطرح باشد [۹۰] و نیز در ارتباط با مقاومت به انسولین و عوارض دیابت است. از آنجایی‌که NF- κ B و TNF مرتبط با القاء مقاومت به انسولین بوده و کورکومین می‌تواند باعث تعدیل کاهشی در فعالیت NF- κ B و نیز تعدیل کاهشی در بیان و پیام‌رسانی TNF باشد، لذا کورکومین می‌تواند در کاهش میزان ابتلاء به دیابت



برای کاهش میزان تجمع آلومینیوم در اطراف سلول‌های آلزایمری به کار برد [۱۱۹].

در برخی مطالعات اثبات شده است که کورکومین می‌تواند از آسیب‌های سد مغزی-خونی، ادم مغزی، اختلالات خونرسانی مغز و تغییرات بافتی و شیمیایی سیستم عصبی مرکزی جلوگیری نماید. چنین استنباط می‌شود که کلیه این اثرات، ناشی از خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی کورکومین باشد [۱۲۲-۱۲۰].

فیروز کبدی

فیروز کبدی و سیروز غالباً ناشی از آسیب‌ها و اختلالات مزمن کبدی بوده و یکی از چالش‌های مهم درمانی در اکثر نقاط جهان بشمار می‌آید. تا به امروز تنها اقدام درمانی برای سیروز در مراحل انتهایی، پیوند کبد می‌باشد [۱۲۳-۱۲۴].

معمولاً استرس‌های اکسیداتیو و التهابات، نقش مهمی در گسترش فیروز کبدی ناشی از الکل و اسیدهای چرب اشباع نشده چندانگانه (PUFAs) حرارت دیده، دارند. کورکومین به واسطه فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، باعث مهار فیروز کبدی می‌شود. همچنین کورکومین می‌تواند با القاء بیان آنزیم‌های MMPs در کبد، به عنوان یک عامل ضدفیروز کبدی قوی شناخته شود [۱۲۶، ۱۲۵].

در مجموع، کورکومین اثرات پروتکتیو بر روی کبد داشته و می‌تواند از آسیب‌های کبدی جلوگیری نماید [۱۲۷، ۲۷] و همچنین این ترکیب باعث بهبود آسیب‌های کبدی نیز می‌شود [۱۲۹، ۱۲۸]. عمده اثرات محافظتی و درمانی کورکومین بر روی بافت کبدی ناشی از فعالیت ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌فیبروزنیک می‌باشد. این ترکیب، سطح گلوکوتایون احیاء شده و آنزیم سوپراکسید دیسموتاز را در بافت کبدی افزایش داده و نیز باعث کاهش میزان پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش میزان آنزیم‌های سم‌زایی کننده، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل کبدی می‌شود و نهایتاً تولید ROS را مهار می‌نماید [۲۷]. کورکومین همچنین با کاهش سطح سرمی چربی و اوریک اسید می‌تواند به بهبود آسیب‌های کبدی کمک نماید [۱۳۰].

می‌تواند در کاهش بروز بیماری‌های قلبی عروقی مؤثر باشد [۱۰۹-۱۰۷، ۲۷]. علاوه بر این، کورکومین با کاهش میزان کلسیفیکاسیون جداره عروق می‌تواند از بروز اختلالات عروقی جلوگیری نماید [۱۱۰].

اختلالات تخریب‌کننده عصبی

نشان داده شده است که کورکومین در بیماری‌های عصبی از قبیل آلزایمر، دیسکنزی، افسردگی، صرع و چندین بیماری نورولوژیک دیگر، از خود اثرات نوروپروتکتیو بروز می‌نماید [۱۱۱]. استرس‌های اکسیداتیو از جمله مکانیسم‌هایی هستند که منجر به آسیب‌های نورونی در مغز می‌شوند. بیماری آلزایمر (AD) یک اختلال پیشرونده همراه با اختلالات شناختی و حافظه، ناتوانی در تکلم و تغییر شخصیت است [۱۱۲]. هر چند که عامل اصلی این بیماری به خوبی شناخته نشده است، اما شواهد زیادی بیانگر آن هستند که در پاتوژنز AD استرس‌های اکسیداتیو و اختلال در متابولیسم پروتئین‌ها نقش دارند. قابلیت محافظت نورونی کورکومین در طی بررسی توانایی‌های محافظتی در برابر عوارض جانبی دوزهای بالای الکل به اثبات رسیده است. از زمان روشن شدن این مطلب، تحقیقاتی در زمینه اثرات مفید کورکومین بر روی AD و پارکینسون، با استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفته است. این تحقیقات، اثرات سودمند کورکومین را در کاهش پاتولوژی آمیلوئید، نشان داده‌اند. گفته می‌شود که این ترکیب با اعمال تأثیرات سودمند در متابولیسم آمیلوئید و نیز بروز اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی، می‌تواند از بروز و پیشرفت AD جلوگیری نماید. با توجه به مصرف گسترده کورکومین به عنوان یک افزودنی غذایی و اثبات ایمنی آن در مطالعات کوتاه مدت، می‌توان گفت که کورکومین به عنوان یک عامل امیدوارکننده در درمان و پیشگیری از AD مطرح می‌باشد [۱۱۸-۱۱۳]. نویسندگان این مقاله در پژوهش‌های خود نیز به این نکته دست یافته‌اند که یک ایزومر خاص از کورکومین به صورت کمپلکس با یون آلومینیوم (Δ -ACC)، با DNA برهمکنش می‌دهد ولی فرم انانتیومری دیگر آن (Δ' -ACC) برهمکنش نمی‌دهد. لذا می‌توان در آینده این فرم کمپلکس را



ایدز کورکومین در ارتباط با تعدیل فعالیت فسفریلاز-کیناز (PhK) در مسیر پیام‌رسانی به کلسیم/کالمودولین است. این مسیر با گلیکوژنولیز و فسفریلاسیون وابسته به ATP به هم می‌پیوندد. در نتیجه انرژی لازم برای تولید و مهاجرت سلولی تأمین می‌گردد [۱۳۹]. اثر بخشی کورکومین، به علت کاهش سطح PhK تا حد طبیعی می‌باشد. چرا که در پسونیازیس درمان نشده، سطح فعالیت PhK بالاست [۱۴۳، ۱۳۹].

نتیجه‌گیری

در آزمایش‌های حیوانی و انسانی، مصرف کورکومین در بهبود بیماری‌های متعددی مؤثر بوده است. کورکومین یک ترکیب طبیعی با خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی قوی می‌باشد. این خواص کورکومین باعث شده است که مصرف آن در بیماری‌های گوارشی، کبدی، سرطان، آرتروز، آلرژی، آسم، آترواسکلروز، آلزایمر و قند خون بالا مورد نظر قرار گیرد. ولی این را باید در نظر داشت که مصرف این ترکیب به عنوان دارو جهت پیشگیری و درمان بیماری‌ها، نیاز به آزمایش‌های بالینی تکمیلی دارد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با مساعدت معاونت محترم تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به انجام رسیده است. ضمن سپاس و تشکر فراوان از این معاونت محترم، لازم به ذکر است که این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی آقای محمدرضا حرف بل جهت اخذ درجه دکتری حرفه‌ای رشته داروسازی از دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

ایدز

اخیراً نشان داده شده است که کورکومین می‌تواند رونوشت‌برداری از ویروس HIV را مهار کند. Mazumder و همکارانش بیان داشتند که کورکومین تولید آنتی‌ژن P24 و رونویسی وابسته به Tat را مهار می‌نماید. آنها همچنین نشان دادند که کورکومین باعث مهار HIV-1 integrase می‌شود. از این رو بیان داشتند که اثرات ضدایدزی کورکومین ناشی از چندین مکانیسم است. مطالعات energy minimization بیان می‌دارد که فعالیت ضدایدتگراز این ترکیب ناشی از دو حلقه فیلی است که از طریق گروه‌های هیدروکسیل به مولکول‌های مجاور متصل می‌شوند [۱۳۵-۱۳۱]. کورکومین همچنین به عنوان یک مهارکننده با قدرت متوسط برای پروتازهای HIV-1 و HIV-2 مطرح می‌باشد [۱۳۷، ۱۳۶]. این ترکیب می‌تواند از طریق تخریب پروتئین Tat اثرات مهاری بر علیه HIV-1 داشته باشد [۱۳۸].

پسونیازیس

کورکومین بوسیله تعدیل فعالیت سیستم ایمنی، خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی خود، اثرات مطلوبی بر روی موش‌های مدل پسونیازیس اعمال نموده است [۱۴۰-۱۳۹]. این ترکیب اثرات ضدالتهابی خود را در پسونیازیس، از طریق کاهش بیان سایتوکاین‌های IL-17A، IL-17F، IL-22، IL-1 β ، IL-6 و TNF- α و نیز مهار فعال‌سازی NF- κ B اعمال می‌نماید [۱۴۱]. کورکومین با مهار تکثیر کراتینوسیت‌ها در بهبود پسونیازیس مؤثر بوده است [۱۴۲]. Heng و همکارانش نشان دادند که درمان موضعی بوسیله کورکومین، دارای نتایج مطلوبی است که توسط معیارهای ایمونولوژیک، بافت‌شناسی و بالینی تأیید می‌شود. بر طبق یافته‌های آنها، این اثرات

منابع

1. Ahmadi F, Valadbeigi S, Sajjadi SE, Shokoohinia Y, Azizian H and Taheripak G. Grandivittin as a natural minor groove binder

extracted from *Ferulago macrocarpa* to ct-DNA, experimental and in silico analysis. *Chem. Biol. Interact.* 2016; 258: 89-101.



2. Khan IA, Abourashed EA. Leung's encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. 3th ed. A John Wiley & Sons, Inc. New York. 2010, pp: 604-5.
3. Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold. In: The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. Springer Science & Business Media. New York. 2007, pp: 1-75.
4. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: biological actions and medicinal applications. *Curr. Sci.* 2004; 87 (1): 44-53.
5. Moken Y, Xianping D, Yaoshu T. Studies on the chemical constituents of common turmeric (*Curcuma longa*). *Zhongcoayoa* 1984; 15: 197 - 8.
6. ASEAN. Standard of ASEAN herbal medicine. Vol. 1. ASEAN Countries. Jakarta. 1993, pp: 193-206.
7. Sahu A, Kasoju N and Bora U. Fluorescence study of the curcumin-casein micelle complexation and its application as a drug nanocarrier to cancer cells. *Biomacromolecules* 2008; 9 (10): 2905 - 12.
8. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J and Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci.* 2006; 78 (18): 2081 - 7.
9. Ono K, Hasegawa K, Naiki H and Yamada M. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. *J. Neurosci. Res.* 2004; 75 (6): 742 - 50.
10. Ammon HP and Wahl MA. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med.* 1991; 57 (1): 1-7.
11. Karunagaran D, Joseph J and Santhosh Kumar TR. Cell growth regulation. In: The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. Springer Science & Business Media. New York. 2007, pp: 250-53.
12. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, Ko JY, Lin JT, Lin BR, Ming-Shiang W, Yu HS, Jee SH, Chen GS, Chen TM, Chen CA, Lai MK, Pu YS, Pan MH, Wang YJ, Tsai CC and Hsieh CY. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* 2001; 21 (4B): 2895 - 900.
13. Kumar A, Takada Y, Boriek AM, Aggarwal BB. Nuclear factor- κ B: its role in health and disease. *J. Mol. Med.* 2004; 82 (7): 434-48.
14. Aggarwal BB. Nuclear factor- κ B: the enemy within. *Cancer cell.* 2004; 6 (3): 203-8.
15. Joe B and Lokesh B. Dietary n-3 fatty acids, curcumin and capsaicin lower the release of lysosomal enzymes and eicosanoids in rat peritoneal macrophages. *Mol. Cell Biochem.* 2000; 203 (1-2): 153-61.
16. Jones EA, Shahed A, Shoskes DA. Modulation of apoptotic and inflammatory genes by bioflavonoids and angiotensin II inhibition in ureteral obstruction. *Urology* 2000; 56 (2): 346-51.
17. Banerjee M, Tripathi L, Srivastava V, Puri A and Shukla R. Modulation of inflammatory mediators by ibuprofen and curcumin treatment during chronic inflammation in rat. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2003; 25 (2): 213-24.
18. Lantz RC, Chen G, Sarihan M, Solyom A, Jolad S and Timmermann B. The effect of extracts from ginger rhizome on inflammatory mediator production. *Phytomedicine* 2007; 14 (2-3): 123-8.



19. Schallreuter KU, Wood JM. The activity and purification of membrane-associated thioredoxin reductase from human metastatic melanotic melanoma. *Biochim. Biophys Acta*. 1988; 967 (1): 103-9.
20. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Sata M, Yamada M, Iwaoka Y, Kanke K, Hiraishi H, Hirayama K, Arai H, Yoshii S, Uchijima M, Nagata T and Koide Y. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2006; 4 (12): 1502-6.
21. Prucksunand C, Indrasukhsri B, Leethochawalit M and Hungspreugs K. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* Linn) on healing of peptic ulcer. *Southeast Asian J. Trop Med. Public Health* 2001; 32 (1): 208-15.
22. Epstein J, Sanderson IR and MacDonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. *Br. J. Nutr*. 2010; 103 (11): 1545-57.
23. Rasyid A and Lelo A. The effect of curcumin and placebo on human gall-bladder function: an ultrasound study. *Aliment Pharmacol. Ther*. 1999; 13 (2): 245-9.
24. Rasyid A, Rahman ARA, Jaalam K and Lelo A. Effect of different curcumin dosages on human gall bladder. *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2002; 11 (4): 314 - 8.
25. Sökmen M, Akram Khan M. The antioxidant activity of some curcuminoids and chalcones. *Inflammopharmacol*. 2016; 24: 81 - 86.
26. Gholivand MB, Ahmadi F and Pourhossein A. Adsorptive cathodic stripping voltammetric determination of curcumin in turmeric and human serum. *Collect Czech Chem. Commun*. 2011; 76 (3): 143 - 57.
27. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C and Ramirez-Tortosa M. Curcumin and Health. *Molecules* 2016; 21 (3): 264.
28. Trujillo J, Molina-Jijón E, Medina-Campos ON, Rodríguez-Muñoz R, Reyes JL, Loredó ML, Barrera-Oviedo D, Pinzón E, Rodríguez-Rangel DS and Pedraza-Chaverri J. Curcumin prevents cisplatin-induced decrease in the tight and adherens junctions: relation to oxidative stress. *Food Funct*. 2016; 7 (1): 279-93.
29. Philip S and Kundu GC. Osteopontin induces nuclear factor κ B-mediated promatrix metalloproteinase-2 activation through I κ B α /IKK signaling pathways, and curcumin (diferulolylmethane) down-regulates these pathways. *J. Biol. Chem*. 2003; 278 (16): 14487-97.
30. Tomita M, Kawakami H, Uchihara Jn, Okudaira T, Masuda M, Takasu N, Matsuda T, Ohta T, Tanaka Y, Ohshiro K and Mori N. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive active NF- κ B, leading to suppression of cell growth of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Int. J. Cancer*. 2006; 118 (3): 765-72.
31. Rafatullah S, Tariq M, Al-Yahya M, Mossa J and Ageel A. Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) for gastric and duodenal antiulcer activity in rats. *J. Ethnopharmacol*. 1990; 29 (1): 25-34.
32. Masuda T, Jitoe A, Isobe J, Nakatani N and Yonemori S. Anti-oxidative and anti-inflammatory curcumin-related phenolics from rhizomes of *Curcuma domestica*. *Phytochem*. 1993; 32 (6): 1557 - 60.



- 33.** Ammon H, Safayhi H, Mack T and Sabieraj J. Mechanism of antiinflammatory actions of curcumine and boswellic acids. *J. Ethnopharmacol.* 1993; 38 (2-3): 113-9.
- 34.** Hong J, Bose M, Ju J, Ryu J-H, Chen X, Sang S, Lee MJ and Yang CS. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related β -diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A2, cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis* 2004; 25 (9): 1671-9.
- 35.** Lee J, Im YH, Jung HH, Kim JH, Park JO, Kim K, Kim WS, Ahn JS, Jung CW, Park YS, Kang WK and Park K. Curcumin inhibits interferon- α induced NF- κ B and COX-2 in human A549 non-small cell lung cancer cells. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 2005; 334 (2): 313-8.
- 36.** Ramirez-Tortosa M, Mesa M, Aguilera M, Quiles J, Baro L, Ramirez-Tortosa CL, Martinez-Victoria E and Gil A. Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 147 (2): 371-8.
- 37.** Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, Jalili A, Banikazemi Z and Sahebkar A. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. *Biomed Pharmacother.* 2017; 85: 102-12.
- 38.** Prasad NS, Raghavendra R, Lokesh B, Naidu KA. Spice phenolics inhibit human PMNL 5-lipoxygenase. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004; 70 (6): 521-8.
- 39.** Fuller B, Dijk S, Butler P, Hoang V and Davidson B. Pro-inflammatory agents accumulate during donor liver cold preservation: a study on increased adhesion molecule expression and abrogation by curcumin in cultured endothelial cells. *Cryobiol.* 2003; 46 (3): 284-8.
- 40.** Gulaboski R, Lovrić M, Mirčeski V, Bogeski I and Hoth M. Protein-film voltammetry: A theoretical study of the temperature effect using square-wave voltammetry. *Biophys Chem.* 2008; 137 (1): 49-55.
- 41.** Shakibaei M, Schulze-Tanzil G, John T and Mobasheri A. Curcumin protects human chondrocytes from IL-1 β -induced inhibition of collagen type II and β 1-integrin expression and activation of caspase-3: an immunomorphological study. *Ann. Anat.* 2005; 187 (5-6): 487 - 97.
- 42.** Zhang L, Fiala M, Cashman J, Sayre J, Espinosa A, Mahanian M, Zaghi J, Badmaev V, Graves MC, Bernard G and Rosenthal M. Curcuminoids enhance amyloid- β uptake by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J. Alzheimers Dis.* 2006; 10 (1): 1-7.
- 43.** Park SY and Kim DS. Discovery of natural products from *Curcuma longa* that protect cells from beta-amyloid insult: a drug discovery effort against Alzheimer's disease. *J. Nat. Prod.* 2002; 65 (9): 1227-31.
- 44.** Moohebaty M, Yazdandoust S, Sahebkar A, Mazidi M, Sharghi-Shahri Z, Ferns G and Ghayour-Mobarhan M. Investigation of the effect of short-term supplementation with curcuminoids on circulating small dense low-density lipoprotein concentrations in obese dyslipidemic subjects: A randomized double-blind placebo-controlled cross-over trial. *ARYA Atheroscler.* 2014; 10 (5): 280-6.
- 45.** Maithilikarpagaselvi N, Sridhar MG, Swaminathan RP and Zachariah B. Curcumin prevents inflammatory response, oxidative stress



and insulin resistance in high fructose fed male Wistar rats: Potential role of serine kinases. *Chem. Biol. Interact.* 2016; 244: 187-94.

46. Gulcubuk A, Altunatmaz K, Sonmez K, Haktanir-Yatkin D, Uzun H, Gurel A and Aydin S. Effects of curcumin on tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the late phase of experimental acute pancreatitis. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 2006; 53 (1): 49 - 54.

47. Kim GY, Kim KH, Lee SH, Yoon MS, Lee HJ, Moon DO, Lee CM, Ahn SC, Park YC and Park YM. Curcumin inhibits immunostimulatory function of dendritic cells: MAPKs and translocation of NF- κ B as potential targets. *J. Immunol.* 2005; 174 (12): 8116-24.

48. Murakami A, Ohigashi H. Targeting NOX, INOS and COX-2 in inflammatory cells: Chemoprevention using food phytochemicals. *Int. J. Cancer* 2007; 121 (11): 2357-63.

49. Chen A, Xu J, Johnson A. Curcumin inhibits human colon cancer cell growth by suppressing gene expression of epidermal growth factor receptor through reducing the activity of the transcription factor Egr-1. *Oncogene* 2006; 25 (2): 278 - 87.

50. Frautschy S, Hu W, Kim P, Miller S, Chu T, Harris-White ME and Cole GM. Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of A β -induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol. Aging.* 2001; 22 (6): 993-1005.

51. Jobin C, Bradham CA, Russo MP, Juma B, Narula AS, Brenner DA and Sartor RB. Curcumin blocks cytokine-mediated NF- κ B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I- κ B kinase activity. *J. Immunol.* 1999; 163 (6): 3474-83.

52. Jiao Y, Wilkinson J, Pietsch EC, Buss JL, Wang W, Planalp R, Torti FM and Torti SV.

Iron chelation in the biological activity of curcumin. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40 (7): 1152-60.

53. Dheodhar S, Sethi R, Srimal R. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J. Med. Res.* 1980; 71: 632-4.

54. Satoskar R, Shah S and Shenoy S. Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with postoperative inflammation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1986; 24 (12): 651-4.

55. Kamat AM, Sethi G and Aggarwal BB. Curcumin potentiates the apoptotic effects of chemotherapeutic agents and cytokines through down-regulation of nuclear factor- κ B and nuclear factor- κ B-regulated gene products in IFN- α -sensitive and IFN- α -resistant human bladder cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 2007; 6 (3): 1022-30.

56. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Simental-Mendía LE, Majeed M and Sahebkar A. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomed. Pharmacother.* 2016; 82: 578-82.

57. LIU H, LIU A, SHI C and LI B. Curcumin suppresses transforming growth factor- β 1-induced cardiac fibroblast differentiation via inhibition of Smad-2 and p38 MAPK signaling pathways. *Exp. Ther. Med.* 2016; 11 (3): 998 - 1004.

58. Yoysungnoen P, Wirachwong P, Bhattarakosol P, Niimi H and Patumraj S. Effects of curcumin on tumor angiogenesis and biomarkers, COX-2 and VEGF, in hepatocellular carcinoma cell-implanted nude



- mice. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006; 34 (1-2): 109-15.
- 59.** Gururaj AE, Belakavadi M, Venkatesh DA, Marmé D and Salimath BP. Molecular mechanisms of anti-angiogenic effect of curcumin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 297 (4): 934-42.
- 60.** Panahi Y, Darvishi B, Ghanei M, Jowzi N, Beiraghdar F and Varnamkhasti BS. Molecular mechanisms of curcumins suppressing effects on tumorigenesis, angiogenesis and metastasis, focusing on NF- κ B pathway. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016; 28: 21-9.
- 61.** Lu K, Bhat M and Basu S. Plants and their active compounds: natural molecules to target angiogenesis. *Angiogenesis* 2016; 19 (3): 287-95.
- 62.** Mohan R, Sivak J, Ashton P, Russo LA, Pham BQ, Kasahara N, Raizman MB and Fini ME. Curcuminoids inhibit the angiogenic response stimulated by fibroblast growth factor-2, including expression of matrix metalloproteinase gelatinase B. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (14): 10405-12.
- 63.** Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M, Sashida Y, Takahashi K, Kawada T, Nakagawa K and Kitahara M. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J. Agric Food Chem.* 2005; 53 (4): 959-63.
- 64.** Gao C, Ding Z, Liang B, Chen N and Cheng D. Study on the effects of curcumin on angiogenesis. *Zhong Yao Cai.* 2003; 26 (7): 499-502.
- 65.** Lee KW, Kim J-H, Lee HJ 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. *Antioxid. Redox Signal.* 2005; 7 (11-12): 1612-20.
- 66.** Arbiser JL, Klauber N, Rohan R, Van Leeuwen R, Huang M-T, Fisher C, Flynn E and Byers HR. Curcumin is an in vivo inhibitor of angiogenesis. *Mol. Med.* 1998; 4 (6): 376-83.
- 67.** Thaloor D, Singh AK, Sidhu GS, Prasad PV, Kleinman HK and Maheshwari RK. Inhibition of angiogenic differentiation of human umbilical vein endothelial cells by curcumin. *Am. Assoc. Cancer Res.* 1998; 9 (4): 305 - 12.
- 68.** Zhang F, Zhang Z, Chen L, Kong D, Zhang X, Lu C, Lu Y, Zheng S. Curcumin attenuates angiogenesis in liver fibrosis and inhibits angiogenic properties of hepatic stellate cells. *J. Cell Mol. Med.* 2014; 18 (7): 1392-406.
- 69.** Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK and Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. *Biotechnol. Adv.* 2014; 32 (6): 1053-64.
- 70.** Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, Schneckeburger M, Morceau F, Henry E, Dicato M and Diederich M. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett.* 2005; 223 (2): 181-90.
- 71.** Ranjan D, Chen C, Johnston TD, Jeon H and Nagabhushan M. Curcumin inhibits mitogen stimulated lymphocyte proliferation, NF κ B activation, and IL-2 signaling. *J. Surg. Res.* 2004; 121 (2): 171-7.
- 72.** Liu HL, Chen Y, Cui Gh and Zhou Jf. Curcumin, a potent anti-tumor reagent, is a novel histone deacetylase inhibitor regulating B-NHL cell line Raji proliferation. *Acta Pharmacol. Sin.* 2005; 26 (5): 603-9.



- 73.** Fujiwara H, Hosokawa M, Zhou X, Fujimoto S, Fukuda K, Toyoda K and et al. Curcumin inhibits glucose production in isolated mice hepatocytes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 80 (2): 185-91.
- 74.** Qadir MI, Naqvi ST and Muhammad SA. Curcumin: a polyphenol with molecular targets for cancer control. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016; 17 (6): 2735-9.
- 75.** Niedzwiecki A, Roomi MW, Kalinovsky T and Rath M. Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. *Nutrients.* 2016; 8 (9): E552.
- 76.** Bordoloi D, Roy NK, Monisha J, Padmavathi G and Kunnumakkara AB. Multi-targeted agents in cancer cell chemosensitization: what we learnt from curcumin thus far. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* 2016; 11 (1): 67-97.
- 77.** Vasudevaraju P, Garruto R, Sambamurti K and Rao K. Role of DNA dynamics in Alzheimer's disease. *Brain Res. Rev.* 2008; 58 (1): 136 - 48.
- 78.** Jiao Y, Wilkinson J, Di X, Wang W, Hatcher H and Kock ND. Curcumin, a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent, is a biologically active iron chelator. *Blood* 2009; 113 (2): 462-9.
- 79.** Zhang F, Altorki NK, Mestre JR, Subbaramaiah K and Dannenberg AJ. Curcumin inhibits cyclooxygenase-2 transcription in bile acid-and phorbol ester-treated human gastrointestinal epithelial cells. *Carcinogenesis* 1999; 20 (3): 445-51.
- 80.** Cho ML, Jung YO, Moon YM, Min SY, Yoon CH and Lee SH. Interleukin-18 induces the production of vascular endothelial growth factor (VEGF) in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via AP-1-dependent pathways. *Immunol. Lett.* 2006; 103 (2): 159-66.
- 81.** Hemen B, Tejas S and Agrawal YK. Rheumatoid arthritis: Conjugating basics with drug delivery. *Curr. Rheumatol. Rev.* 2011; 7 (3): 253 - 62.
- 82.** Hour TC, Chen J, Huang CY, Guan JY, Lu SH and Pu YS. Curcumin enhances cytotoxicity of chemotherapeutic agents in prostate cancer cells by inducing p21WAF1/CIP1 and C/EBP β expressions and suppressing NF- κ B activation. *Prostate* 2002; 51 (3): 211-8.
- 83.** Shehzad A, Wahid F and Lee YS. Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 2010; 343 (9): 489-99.
- 84.** Shishodia S, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Role of curcumin in cancer therapy. *Curr. Probl. Cancer.* 2007; 31 (4): 243-305.
- 85.** Kasi PD, Tamilselvam R, Skalicka-Woźniak K, Nabavi SF, Daglia M, Bishayee A, Pazoki-Toroudi H and Nabavi SM. Molecular targets of curcumin for cancer therapy: an updated review. *Tumour Biol.* 2016; 37 (10): 13017-13028.
- 86.** Majithiya JB and Balaraman R. Time-dependent changes in antioxidant enzymes and vascular reactivity of aorta in streptozotocin-induced diabetic rats treated with curcumin. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 2005; 46 (5): 697-705.
- 87.** Panahi Y, Khalili N, Sahebi E, Namazi S, Karimian MS, Majeed M and Sahebkar A. Antioxidant effects of curcuminoids in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Inflammopharmacol.* 2017; 25 (1): 25-31.
- 88.** Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R and Nawroth PP. AGEs and their interaction with



- AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc. Res.* 1998; 37 (3): 586-600.
- 89.** Arun N and Nalini N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2002; 57 (1): 41-52.
- 90.** Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46 (1): 3-10.
- 91.** Chiu J, Khan ZA, Farhangkhoe H and Chakrabarti S. Curcumin prevents diabetes-associated abnormalities in the kidneys by inhibiting p300 and nuclear factor- κ B. *Nutrition* 2009; 25 (9): 964-72.
- 92.** Kowluru RA and Kanwar M. Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutr Metab (Lond)*. 2007; 4: 1-8.
- 93.** Meng B, Li J and Cao H. Antioxidant and antiinflammatory activities of curcumin on diabetes mellitus and its complications. *Curr Pharm. Des.* 2013; 19 (11): 2101-13.
- 94.** Zhang DW, Fu M, Gao SH and Liu JL. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2013; 2013: 636053.
- 95.** Weisberg S, Leibel R and Tortoriello DV. Proteasome inhibitors, including curcumin, improve pancreatic β -cell function and insulin sensitivity in diabetic mice. *Nutr. Diabetes* 2016; 25 (6): e205.
- 96.** Ibrahim ZS, Alkafafy ME, Ahmed MM and Soliman MM. Renoprotective effect of curcumin against the combined oxidative stress of diabetes and nicotine in rats. *Mol. Med. Rep.* 2016; 13 (4): 3017-26.
- 97.** Hu S and Luz Fernandez M. Curcumin as a bioactive component. *Br. J. Med. Med. Res.* 2016; 17 (6): 1-13.
- 98.** Rahimi HR, Mohammadpour AH, Dastani M, Jaafari MR, Abnous K, Ghayour Mobarhan M and Kazemi Oskuee R. The effect of nano-curcumin on HbA1c, fasting blood glucose, and lipid profile in diabetic subjects: a randomized clinical trial. *Avicenna J. Phytomed.* 2016; 6 (5): 567-77.
- 99.** Manikandan P, Sumitra M, Aishwarya S, Manohar BM, Lokanadam B and Puvanakrishnan R. Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2004; 36 (10): 1967-80.
- 100.** Fleenor BS, Sindler AL, Marvi NK, Howell KL, Zigler ML, Yoshizawa M and Seals DR. Curcumin ameliorates arterial dysfunction and oxidative stress with aging. *Exp. Gerontol.* 2013; 48 (2): 269-76.
- 101.** Chai H, Yan S, Lin P, Lumsden AB, Yao Q and Chen C. Curcumin blocks HIV protease inhibitor ritonavir-induced vascular dysfunction in porcine coronary arteries. *J. Am. Coll Surg.* 2005; 200 (6): 820-30.
- 102.** Nakmareong S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, Donpunha W, Kukongviriyapan V, Kongyingyoes B, Sompamit K and Phisalaphong C. Antioxidant and vascular protective effects of curcumin and tetrahydrocurcumin in rats with L-NAME-induced hypertension. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2011; 383 (5): 519-29.
- 103.** Sompamit K, Kukongviriyapan U, Nakmareong S, Pannangpetch P and Kukongviriyapan V. Curcumin improves



vascular function and alleviates oxidative stress in non-lethal lipopolysaccharide-induced endotoxaemia in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 616 (1-3): 192-9.

104. Katanasaka Y, Sunagawa Y, Hasegawa K and Morimoto T. Application of curcumin to heart failure therapy by targeting transcriptional pathway in cardiomyocytes. *Biol. Pharm. Bull.* 2013; 36 (1): 13-7.

105. Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, Takaya T, Wada H, Nagasawa A, Komeda M, Fujita M, Shimatsu A, Kita T and Hasegawa K. The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (3): 868-78.

106. Funamoto M, Sunagawa Y, Katanasaka Y, Miyazaki Y, Imaizumi A, Kakeya H, Yamakage H, Satoh-Asahara N, Komiyama M, Wada H, Hasegawa K and Morimoto T. Highly absorptive curcumin reduces serum atherosclerotic low-density lipoprotein levels in patients with mild COPD. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* 2016; 11: 2029-34.

107. Wang D, Wang J, Liu Y, Zhao Z, Liu Q. Roles of Chinese herbal medicines in ischemic heart diseases (IHD) by regulating oxidative stress. *Int. J. Cardiol.* 2016; 220: 314-9.

108. Kukongviriyapan U, Apaijit K and Kukongviriyapan V. Oxidative stress and cardiovascular dysfunction associated with cadmium exposure: beneficial effects of curcumin and tetrahydrocurcumin. *Tohoku J. Exp. Med.* 2016; 239 (1): 25-38.

109. Khosravi A, Hashemi H, Moshkani Farahani M, Dolatkah M, Rostami Z and Panahi Y. The effects of curcumin on left ventricular function in patients with chronic

renal failure. *Arch. Cardiovasc. Imaging.* 2016; 4 (1): e38087.

110. Hou M, Song Y, Li Z, Luo C, Ou JS, Yu H, Yan J and Lu L. Curcumin attenuates osteogenic differentiation and calcification of rat vascular smooth muscle cells. *Mol. Cell. Biochem.* 2016; 420 (1-2): 151-60.

111. Kulkarni SK, Dhir A. An overview of curcumin in neurological disorders. *Indian J. Pharm. Sci.* 2010; 72 (2): 149-54.

112. Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, Masterman DL and Cummings JL. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer. Res.* 2005; 2 (2): 131-6.

113. Cole GM, Teter B, Frautschy SA. Neuroprotective effects of curcumin. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease: Springer; 2007, pp: 197-212.

114. Ezz HSA, Khadrawy YA and Noor NA. The neuroprotective effect of curcumin and *Nigella sativa* oil against oxidative stress in the pilocarpine model of epilepsy: a comparison with valproate. *Neurochem. Res.* 2011; 36 (11): 2195-204.

115. Jiang J, Wang W, Sun YJ, Hu M, Li F and Zhu DY. Neuroprotective effect of curcumin on focal cerebral ischemic rats by preventing blood-brain barrier damage. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 561 (1-3): 54-62.

116. Thiyagarajan M and Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci.* 2004; 74 (8): 969-85.

117. Zhao J, Zhao Y, Zheng W, Lu Y, Feng G, Yu S. Neuroprotective effect of curcumin on transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res. Rev.* 2008; 1229: 224-32.



- 118.** Goozee KG, Shah TM, Sohrabi HR, Rainey-Smith SR, Brown B, Verdile G, Martins RN. Examining the potential clinical value of curcumin in the prevention and diagnosis of Alzheimer's disease. *Br. J. Nutr.* 2016; 115 (3): 449-65.
- 119.** Ahmadi F, Alizadeh AA, Shahabadi N and Rahimi-Nasrabadi M. Study binding of Al-curcumin complex to ds-DNA, monitoring by multispectroscopic and voltammetric techniques. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2011; 79 (5): 1466-74.
- 120.** de Alcântara GFT, Simões-Neto E, de Cruz GMP, Pereira Nobre ME, Tavares Neves KR, de Andrade GM, de Castro Brito GA and de Barros Viana GS. Curcumin reverses neurochemical, histological and immunohistochemical alterations in the model of global brain ischemia. *J. Tradit. Complement Med.* 2017; 7 (1): 14-23.
- 121.** Li W, Suwanwela NC and Patumraj S. Curcumin by down-regulating NF-kB and elevating Nrf2, reduces brain edema and neurological dysfunction after cerebral I/R. *Microvasc. Res.* 2016; 106: 117-27.
- 122.** Zhang ZY, Jiang M, Fang J, Yang MF, Zhang S, Yin YX, Li DW, Mao LL, Fu XY, Hou YJ, Fu XT, Fan CD and Sun BL. Enhanced therapeutic potential of nano-curcumin against subarachnoid hemorrhage-induced blood-brain barrier disruption through inhibition of inflammatory response and oxidative stress. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54 (1): 1-14.
- 123.** Rukkumani R, Aruna K, Varma PS and Menon VP. Curcumin influences hepatic expression patterns of matrix metalloproteinases in liver toxicity. *Ital. J. Biochem.* 2004; 53 (2): 61-6.
- 124.** Fu Y, Zheng S, Lin J, Ryerse J and Chen A. Curcumin protects the rat liver from CCl₄-caused injury and fibrogenesis by attenuating oxidative stress and suppressing inflammation. *Mol. Pharmacol.* 2008; 73 (2): 399-409.
- 125.** Elsharkawy A, Oakley F and Mann D. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis* 2005; 10 (5): 927-39.
- 126.** O'Connell M, Rushworth S. Curcumin: potential for hepatic fibrosis therapy? *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 2008; 153 (3): 403-5.
- 127.** Lee HY, Kim SW, Lee GH, Choi MK, Jung HW, Kim YJ, Kwon HJ and Chae HJ. Turmeric extract and its active compound, curcumin, protect against chronic CCl₄-induced liver damage by enhancing antioxidation. *BMC Complement. Altern. Med.* 2016; 16 (1): 316.
- 128.** Li B, Wang L, Lu Q and Da W. Liver injury attenuation by curcumin in a rat NASH model: an Nrf2 activation-mediated effect? *Ir. J. Med. Sci.* 2016; 185 (1): 93-100.
- 129.** Salahshoor M, Mohamadian S, Kakabaraei S, Roshankhah S and Jalili C. Curcumin improves liver damage in male mice exposed to nicotine. *J. Tradit. Complement Med.* 2015; 6 (2): 176-83.
- 130.** Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Jafari R, Simental-Mendía LE and Sahebkar A. Curcumin lowers serum lipids and uric acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2016; 68 (3): 223-9.
- 131.** Mazumder A, Raghavan K, Weinstein J, Kohn KW and Pommier Y. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin. *Biochem. Pharmacol.* 1995; 49 (8): 1165-70.



- 132.** Barthelemy S, Vergnes L, Moynier M, Guyot D, Labidalle S and Bahraoui E. Curcumin and curcumin derivatives inhibit Tat-mediated transactivation of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat. *Res. Virol.* 1998; 149 (1): 43-52.
- 133.** Chan MMY. Inhibition of tumor necrosis factor by curcumin, a phytochemical. *Biochem. Pharmacol.* 1995; 49 (11): 1551-6.
- 134.** Martins C, Da Silva D, Neres A, Magalhaes T, Watanabe G, Modolo L, Sabino AA, de Fátima A and de Resende MA. Curcumin as a promising antifungal of clinical interest. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 63 (2): 337-9.
- 135.** Singh P, Pandey KB and Rizvi SI. Curcumin: the yellow molecule with pleiotropic biological effects. *Lett. Drug Des. Discov.* 2016; 13 (2): 170-7.
- 136.** Agrawal S and Goel RK. Curcumin and its protective and therapeutic uses. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2016; 6 (1): 1-8.
- 137.** Gurubaxani SB and Ganatra SH. Turmeric from home towards health: a review. *IJBAT.* 2015; 6: 298-300.
- 138.** Ali A and Banerjea AC. Curcumin inhibits HIV-1 by promoting Tat protein degradation. *Sci. Rep.* 2016; 6: 27539.
- 139.** Bernd A, Theilig C, Kippenberger S, Ramírez-Boscá A, Díaz J, Miquel J and et al. Effect of *Curcuma longa* extract on the expression of proinflammatory cytokines. *Skin Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.* 2000; 13: 226-34.
- 140.** Kang D, Li B, Luo L, Jiang W, Lu Q, Rong M and Lai R. Curcumin shows excellent therapeutic effect on psoriasis in mouse model. *Biochimie.* 2016; 123: 73-80.
- 141.** Bonesi M, Loizzo MR, Provenzano E, Menichini F and Tundis R. Anti-psoriasis agents from natural plant sources. *Curr. Med. Chem.* 2016; 23 (12): 1250-67.
- 142.** Sun J, Zhao Y and 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.
- 143.** Das SP, Ankireddy SR, Boruah JJ and Islam NS. Synthesis and characterization of peroxotungsten (VI) complexes bound to water soluble macromolecules and their interaction with acid and alkaline phosphatases. *RSC Adv.* 2012; 2: 7248-61.

