

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学号: 24520121153189

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

姜黄素联合多途径血供阻断治疗兔 VX2 肝癌
及对残癌组织新生血管的影响研究

Effect of multi-devascularization combined with Curcumin
perfusion in the treatment of hepatic VX2 carcinoma in rabbit
and on the residual carcinoma angiogenesis

徐 政

指导教师姓名: 刘静 副教授

专 业 名 称: 外科学 (普通外科方向)

论文提交日期: 2015 年 4 月

论文答辩时间: 2015 年 5 月

学位授予日期: _____ 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2015 年 4 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（ ）课题（组）的研究成果，获得（ ）课题（组）经费或实验室的资助，在（ ）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ）1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ）2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

目的: 研究姜黄素和肝脏周围防粘连隔离膜包裹对经肝动脉、门静脉栓塞治疗 VX2 肝癌兔的肝功能和生存期的影响; 碘化油栓塞肿瘤血管后的残癌组织内血管新生旺盛, 本实验探讨姜黄素和肝周防粘连隔离膜包裹对栓塞后残癌组织血管新生的影响。

方法: 40 只新西兰大白兔随机分成 4 组, 开腹接种法建立 VX2 肝癌模型。两周后开腹行肝动脉、门静脉置管术, 其中 B 组、D 组手术置管同时行肝周防粘连隔离膜包裹隔离术。手术一周后通过留置化疗泵给药, A 组、B 组: 单纯碘化油栓塞剂, C 组、D 组: 姜黄素和栓塞剂混合乳剂。即 A 组: 肝动脉、门静脉置管+栓塞剂 (对照组); B 组: 肝动脉、门静脉置管+肝周生物膜包裹+栓塞剂 (多途径血供阻断组); C 组: 肝动脉、门静脉置管+姜黄素栓塞乳剂; D 组: 肝动脉、门静脉置管+肝周生物膜包裹+姜黄素栓塞乳剂。栓塞术前 1 天, 术后 3、7、14 天分别抽取静脉血液检测 ALT、AST。栓塞术后 14 天随机取每组 4 只实验兔部分肿瘤周边非坏死区及其周围正常肝组织, 置于 10% 中性福尔马林液中固定, 石蜡包埋, 连续切厚度 5 μ m 薄片, 采用免疫组化和 Western-blotting 测定残余肿瘤中 VEGF 蛋白表达和 MVD 的生成情况。记录各组实验兔生存时间。

结果:

- 2 周后开腹手术, 四组肿瘤均接种成功, 成功率 100%, 肿瘤表面灰白色。
- 肝功能: 各治疗组 ALT、AST 数值及变化相似, 各组间无统计学差异。
- 中位生存期: A 组: 26.00 \pm 0.732d; B 组 27.38 \pm 0.680d; C 组 33.25 \pm 1.098d; D 组 37.50 \pm 0.567d。A 组、B 组之间差异无统计学意义, C 组、D 组生存时间较 A 组、B 组明显延长 ($P < 0.05$), D 组生存时间较 C 组长 ($P < 0.05$)。
- 免疫组织化学法测肿瘤周边癌组织中 VEGF 光密度值: A 组: 0.93 \pm 0.08; B 组: 0.89 \pm 0.10; C 组: 0.71 \pm 0.06; D 组: 0.62 \pm 0.11。A 组、B 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), C 组与 A 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), D 组与 B 组、C 组比较, P 值 < 0.01 , 差异有显著性。
- 免疫组织化学法测肿瘤周边癌组织中 MVD 值, A 组: 79.6 \pm 4.6; B 组:

70.3±3.9; C组: 54.5±4.4; D组: 39.6±3.5。C组与A组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), D组与B组、C组比较, P 值 <0.01 , 差异有显著性。

6. Western-blotting 法 VEGF 蛋白的表达水平: A组: 83.39±7.64; B组: 81.13±5.98; C组: 48.12±6.03; D组: 42.22±5.72。C组、D组中 VEGF 蛋白的表达明显低于A组、B组 ($P<0.05$), D组表达低于C组 ($P<0.05$), A组、B组 VEGF 蛋白的表达差异无统计学意义 ($P<0.05$), 两种测定方法结果一致。

结论: 1. 姜黄素、肝周防粘连隔离生物膜包裹在兔 VX2 肝癌栓塞治疗中对兔肝功影响与单纯的栓塞治疗相似, 不加重肝脏损伤。2. 兔移植 VX2 肝癌血供丰富, 姜黄素联合多途径血供阻断可以明显降低肿瘤 VEGF 的表达, 从而能够明显减少肿瘤新生血管的生成。3. 单纯姜黄素碘油栓塞和单纯多途径血供阻断栓塞较单纯碘化油栓塞治疗均可以延长肿瘤兔生存时间, 姜黄素联合多途径血供阻断 VX2 肿瘤兔栓塞后生存期最长。

关键词: 姜黄素 兔 VX2 肝癌 多途径血供阻断 微血管密度 血管内皮生长因子

Abstract

AIM: To study the influence of the curcumin and anti-adhesion membrane on the liver function and survival time after embolization via hepatic artery and portal vein in rabbits with VX2 liver cancer. After the embolism by iodinated oil, the residual tumor cells will express more VEGF and grow more new blood vessels. In this experiment of curcumin and anti-adhesion membrane, we will discuss how they influence on the angiogenesis after embolization in the residual carcinoma.

METHODS: 40 New Zealand rabbits divided into 4 groups randomly, establish VX2 liver cancer models by laparotomy inoculation. Catheterization in hepatic artery and portal vein two weeks later, pack the liver with anti-adhesion membrane in group B and D. Perfusion through the Lieberkühn pump a week later, group A and B: Pure iodinated oil embolism agent; group C and D: curcumin mixed with iodinated oil embolism agent. The alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were analysed 1 day before the embolization and 3th, 7th, 14th after the embolization. 14 days after the embolization, take 4 rabbits in each group randomly, surgically cut out partially surrounding the tumor necrosis area and the normal liver tissue surrounding, put them in 10% Formalin liquid, paraffin embedding, cut 5 microns thickness slices serially. Determine the expression situation of MVD and VEGF protein in the residual tumor by using immunohistochemistry and Western blotting. Record each experimental rabbit survival time.

RESULTS: 1. 2 weeks after surgery, four groups of tumor vaccination are all successful, success rate is 100%, the surface of the tumor is pale. 2. Liver function: the treatment groups are similar changes in liver function, no statistical difference between groups. 3. Median survival time: group A: 26.00 ± 0.732 d; group B 27.38 ± 0.680 d; group C 33.25 ± 1.098 d; Group D 37.50 ± 0.567 d. There was no statistically significant difference between group A and group B, the survival time of group C and D are significantly longer than group A and B ($P < 0.05$), group D is longer than group C ($P < 0.05$). 4. The optical density value of VEGF surrounding the tumor was detected

by Immunohistochemical methods as follows : group A: 0.93 ± 0.08 ; group B: 0.89 ± 0.10 ; group C: 0.71 ± 0.06 ; group D: 0.62 ± 0.11 . There was no statistically significant difference in group A and group B ($P > 0.05$), group C compared with group A, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), compared with group B and C, group D is the lowest ($P < 0.01$), there are significant difference. 5. Immunohistochemical method measuring MVD value in surrounding tumor tissue as follows: group A: 79.6 ± 4.6 ; group B: 70.3 ± 3.9 ; group C: 54.5 ± 4.4 ; group D: 39.6 ± 3.5 . Group C compared with group A, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), compared with group B and C, group D is the lowest ($P < 0.01$), there are significant difference. 6. Western blotting method detected the level of VEGF protein expression: group A: 83.39 ± 7.64 ; group B: 81.13 ± 5.98 ; group C: 48.12 ± 6.03 ; group D: 42.22 ± 5.72 . VEGF protein expression in group C and D were lower than that in group A and B ($P < 0.05$), group D expression is lower than group C ($P < 0.05$), group A and group B VEGF protein expression differences have no statistical significance ($P < 0.05$), two methods of measuring results are similar.

CONCLUSION: 1. Compared with Simple embolization in treat VX2 liver cancer of rabbit, the curcumin and anti-adhesion membrane don't aggravate hepatic injury. 2. Rabbit VX2 liver cancer blood supply is rich, curcumin joint multi-devascularization can significantly decrease the expression of VEGF, and can significantly reduce the generation of tumor angiogenesis. 3. Curcumin embolization or multi-devascularization can prolong rabbits survival time compared with pure iodized oil Embolization, multi-devascularization combined with curcumin treat with VX2 liver cancer rabbits have the longest survival time.

Key Words: Curcumin; rabbit VX2 hepatic tumor model; Chemoembolization; Microvascular density; Vascular endothelial growth factor

缩略词表

英文缩写	英文全称	中文全称
HCC	Hepatocellular carcinoma	肝细胞性肝癌
BABF	Bioresorbable adhesion block film	可吸收粘连阻隔膜
AAGT	Antiangiogenesis therapies	抗血管生成治疗
ALT	Alanine aminotransferase	丙氨酸转氨酶
AST	Aspartate aminotransferase	天冬氨酸转氨酶
MST	Median survival time	中位生存期
TACE	Transcatheter arterial chemoembolization	经动脉灌注化疗栓塞术
PVCE	Portal vein chemoembolization	门静脉灌注化疗栓塞术
TAVE	transcatheter arterial and portal vein embolization	经导管肝动脉联合门静脉栓塞
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮生长因子
MVD	Microvessel density	微血管密度
IHC	Inunohistochemistry	免疫组化
OD	Optic density	光密度值
HE	Hematoxylineosinstain	嗜伊红苏木素染色
CD34	Cluster of differentiation 34	分化抗原簇 34
Cur	Curcumin	姜黄素
PT-PCR	Nested reverse transcriptase-polymerase chain reactlon	逆转录-巢式聚合酶链反 应
VTA	Viable tumor area	肿瘤存活区
DSA	Digital subtraction angiography	数字剪影血管造影

目 录

中文摘要.....	I
英文摘要.....	III
缩略词表.....	V
第一章 前言.....	1
第二章 实验材料与方法.....	7
2.1 实验材料.....	7
2.1.1 实验动物.....	7
2.1.2 VX2 实体瘤株.....	7
2.1.3 实验试剂.....	7
2.1.4 设备和仪器.....	8
2.2 实验方法.....	9
2.2.1 VX2 瘤株的种植.....	9
2.2.2 分组并建立 VX2 肝癌模型.....	10
2.2.3 建立兔 VX2 肝癌置管模型.....	12
2.2.4 栓塞药物注射.....	15
2.2.5 VX2 肝癌影像学检察.....	15
2.2.6 血液肝功能测定.....	16
2.2.7 采集标本.....	16
2.2.8 病理标本 HE 染色.....	16
2.2.9 免疫组化.....	17
2.2.10 Western-blotting.....	18
2.2.11 生存期分析.....	19
2.2.12 统计学分析.....	20
第三章 结果.....	20
3.1 接种及置管手术成功率.....	20

3.2 ALT、AST 变化	20
3.3 标本病理	22
3.4 生存期分析	25
3.5 免疫组化结果的分析	25
3.6 Western-blotting 结果的分析	31
第四章 讨论	32
第五章 结论	41
参考文献	42
文献综述	46

Table of Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	III
Abbreviation	V
Chapter 1 Introduction	1
Chapter 2 Materials and Methods	7
2.1 Materials	7
2.1.1 Experimental animal.....	7
2.1.2 VX-2 carcinoma.....	7
2.1.3 Experiment reagent.....	7
2.1.4 Equipment and instruments.....	8
2.1 Methods	9
2.2.1 VX2 tumor planting.....	9
2.2.2 Grouping and establishing rabbit VX2 carcinoma model.....	10
2.2.3 Establishment of rabbit VX2 carcinoma model with hepatic artery and portal vein intubation	12
2.2.4 Embolization drug injection.....	15
2.2.5 CT scanning.....	16
2.2.6 Hepatic function test	16
2.2.7 Specimen collection.....	16
2.2.8 HE staining.....	16
2.2.9 Immunohistochemical.....	17
2.2.10 Western-blotting.....	18
2.2.11 Survival analysis	19
2.2.12 Statistical methods.....	20
Chapter 3 Result	20
3.1 Achievement ratio of operation	20

3.2 Change of ALT and AST	20
3.3 Specimen pathology.....	22
3.4 Survival analysis.....	25
3.5 Analysis the results of immunohistochemical.....	25
3.6 Analysis the results of Western-blotting.....	31
Chapter 4 Discussion.....	32
Chapter 5 Conclusion.....	41
References.....	42
Review.....	46

第一章 前言

肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC), 高度恶性, 生长迅速, 具有起病相对隐匿的特点, 部分患者出现症状就医时, 肝癌已处于中晚期。HCC 是我国乃至世界最常见的恶性肿瘤之一^[1]。在所有的恶性肿瘤中, HCC 的发病率排名第五位, 在肿瘤相关性死亡三大常见病因中排名第三位^[2, 3]。并且随着时间的推移, 发病率逐年增加, 尤其是在亚洲和非洲地区, 肝炎病毒感染相对严重, 发病率增加尤为明显。在全世界每一年新增的 56.4 万肝细胞性肝癌病例中, 我国 HCC 患者约占 54%^[4]。因此, 迫切需要新的更有效的肝癌治疗方法, 尤其是对于中晚期不能手术切除的肝癌患者, 有效提高其生活质量, 延长患者生存期, 具有十分重要的意义。

一、中晚期 HCC 主要治疗方法及存在的不足

目前临床 HCC 的非手术治疗方法主要包括: 经肝动脉化疗药物栓塞术 (TACE)、微波消融、局部冷冻治疗、激光治疗、射频消融、生物治疗、肿瘤内化疗药物注射、高强度的超声聚焦治疗、中医中药治疗等^[5-7]。其中最主要的是经肝动脉化疗栓塞 (TACE), 是 HCC 的非手术疗法中的常规首选方式^[8]。TACE 经肝动脉通过置入导管选择性或超选择性向肿瘤供血血管内注射栓塞剂或混合化疗药物的栓塞剂来阻断肿瘤的血供, 使被阻断血液供应后的肿瘤组织发生缺血缺氧坏死, 碘油可以长期沉积在肿瘤栓塞病灶内, 与之混合注射的化疗药物因此能以缓慢均匀的速度释放到周围组织中, 病灶周围药物浓度相对稳定, 可以持续发挥作用于肿瘤细胞^[9]。TACE 可以使肿瘤负荷明显降低, 延长患者生存期, 提高不能切除的 HCC 患者生活质量, 预后得到大幅度的改善。正常肝脏的血液供应, 门静脉占 75%左右, 另有 25~30%血供源自肝动脉。而 HCC 的血液供应主要来自于肝动脉, 可高达 90%。常规栓塞治疗后, 肝动脉血流阻断, 肿瘤缺血缺氧后坏死, 体积逐渐减小, 只要术者操作得当, TACE 对正常肝组织影响较小。但是, TACE 也有其缺点和局限性, 该治疗不属于 HCC 的根治性治疗手段, 仅选择性阻断肝动脉, 门静脉仍然可以为 HCC 提供血液^[10]。并且, 术后肝脏或残余肝癌组织与周围组织极易发生粘连, 导致新生的侧枝血供形成, 联合原有的

肝周韧带内血液供应,为残余肿瘤创造了新的血液供应途径,肿瘤得以继续生长,因此肿瘤不能完全被栓塞坏死,治疗不彻底,导致治疗失败、肿瘤复发和转移。

目前研究表明, HCC 患者行单纯 TACE 术后, 残余肿瘤处于缺血、缺氧的环境中, 缺氧微环境会增加血管生成因子表达增加, 如血管内皮生长因子 (VEGF), 从而促进残癌组织内新生血管的形成, 与 TACE 治疗后残癌的生长、浸润、转移、肝癌复发以及患者的预后有明显的相关性^[11]。肿瘤生长无血管期阶段, 实体瘤内如果没有血管新生, 肿瘤将保持原有 1-2mm 的大小甚至退化, 因此, TACE 治疗面临的最大的问题是组织肿瘤进入血管期即栓塞后新生血管的形成^[12]。控制肿瘤血管形成, 首先要了解血管生成的原理, 血管的生成主要受血管生成因子和血管生成抑制因子的共同影响。在已知的几十种血管生成刺激因子和十多种血管生成抑制因子中, 起到关键作用的是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)。VEGF 是高度保守的同源二聚体糖蛋白, 其分解的单体无活性, 不同 mRNA 剪切出不同的蛋白形式, 其中 VEGF₁₂₁、VEGF₁₄₅ 等可以直接作用于血管的内皮细胞, 诱导内皮细胞增殖、血管通透性增加, 从而推动肿瘤复发、侵袭和转移。其表达水平间接反应肿瘤侵袭、转移的倾向。肿瘤栓塞术后, 肝癌组织缺血缺氧, 促血管生成因子如 VEGF 等表达上调, 促进新生血管的形成, 同时促进肿瘤细胞脱落扩散到邻近的组织, 或者进入血管, 随血液流向其他部位, 从而使肿瘤发生侵袭、转移。MVD (Microvessel density, MVD) 是生物组织中单位密度的微血管数量, 能够以量化的形式, 直观的了解肿瘤血管的新生水平, 是通过免疫组化技术测定肿瘤组织内的内皮细胞数目, 是反映肿瘤血管生成状况的金标准^[13]。

抗肿瘤血管形成是当前中晚期 HCC 栓塞治疗的研究热门, 通过抑制肿瘤血管生成和阻断周围新生血供形成从而达到控制肿瘤发展的目标, 目前已上市的药物有血管内皮抑素、索拉菲尼等, 新抗血管生成药物的发现和治疗方式的改进是我们课题组研究的重点。目前存在的主要问题: 1. 部分药物副作用较大, 晚期肿瘤患者耐受能力降低, 化疗药物容易引起并发症甚至严重的可以导致患者死亡; 2. 低剂量药物使用时肿瘤组织内药物浓度低, 不能达到理想治疗效果。3. 如何更加有效和彻底的栓塞肿瘤血管; 4. 肿瘤栓塞后周围原有及新生血供如何阻断, 从而防止肿瘤复发和转移。

二、姜黄素的特点及抗肿瘤相关药理作用

姜黄 (*Curcuma longa*) 主要出产于中国、印度等东亚和东南亚国家, 姜黄素 (Curcumin, Cur) (1E,6E-1, 7-双(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1,6-庚二烯-3, 5-二酮) 是从姜黄的根茎中提取的一种酸性多酚类物质, 此中, 姜黄含 3%~6%, 是植物界很罕有的具备二酮的色素, 为二酮类化合物。姜黄素还是芥末和咖喱中的黄色色素, 其着色作用被人们广泛应用于食用色素以及调味品。姜黄素, 橙黄色结晶、粉末状, 略有苦味 (图 1)。不能溶于乙醚和水, 但可溶于乙醇、碱溶液和丙二醇等溶液。姜黄素的分子结构式由 Wiktor Lampe 等人推断出来 (图 2)。通过对姜黄的深入研究, 其抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保护肝功能、抗血管生成及对多种疾病的积极药理作用越来越受到人们的关注, 成为研究的热点之一^[14-17]。Shehzad Adeen 等报道姜黄素在肝癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌等各种恶性肿瘤中均有抑制肿瘤生长的作用, 已被美国医学机构划为第三代癌化学预防药物^[18]。



图 1 姜黄素粉末

Fig.1 Curcumin powder

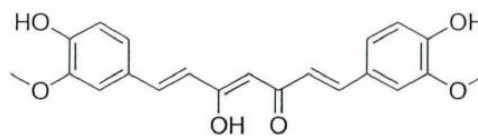


图 2 姜黄素化学分子结构式

Fig.2 Chemical molecular formula

2.1 姜黄素的抗炎抗氧化作用

大量的动物和临床实验表明, 姜黄素能够显著减轻炎症反应并且可以起到抗氧化的作用, 同时具有无毒、副作用少等优点, 其主要抗炎机制为: 对干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、脂肪氧化酶 (LOX)、环氧合酶 (COX-1、2)、和转录因子 (NF- κ B) 和激活蛋白-1 (AP-1) 等炎症介质的生成起到抑制作用, 从而起到抗炎的功效。姜黄素主要抗氧化机制: 肿瘤基因的启动子可以使细胞生成过量被激活的氧, 亦或降低细胞清除氧的能力, 基因突变和癌变的诱因就是氧对 DNA 分子的氧化损伤。而姜黄素中的酚羟基拥有这种功能, 可以捕获、

清除自由基。但是具体的机制及通路尚不清楚,是许多自由基研究者的研究重点。

2.2 姜黄素的抗肿瘤作用

姜黄素具有直接和多种间接抗肿瘤的作用。姜黄素可以通过抗氧化作用起到抗肿瘤的效果,如冯为^[19]等的研究表明姜黄素可以通过抑制 iNOS 表达,继而使 NO 产生的自由基减少。姜黄素同时还是一系列活性氧自由基如羟自由基等的清除剂,具有抗肿瘤作用。另外,姜黄素还具有诱导肿瘤细胞凋亡、抗血管生成和抑制肿瘤细胞转移、阻断肿瘤细胞信号传导通路、调节肿瘤干细胞等一系列抗肿瘤生成的作用。目前多项研究结果证实,姜黄素具有无毒副作用、安全有效、并且具有抗癌活性的药物。

2.3 促进肿瘤细胞凋亡作用

细胞凋亡是由基因控制,细胞自发的有序死亡,从而可以维持内环境的稳态。包含一系列基因激活、表达和调控等作用,是为更好地顺应生存环境而主动选择的一种死亡过程。肿瘤发生是由机体组织细胞增殖和凋亡失衡,即调控机制失调引起。目前临床使用的放疗、化疗等原理主要是诱导肿瘤细胞凋亡。姜黄素可以启动多条信号传导通路,包括线粒体凋亡和死亡受体通路,从而诱导肿瘤细胞凋亡,但是其具体的机制十分复杂,很多研究结果也存在不小的差别。

2.4 阻断肿瘤细胞信号传导通路的作用

转录因子 AP-1 和 NF-kB (nuclear factor-kappa B) 与肿瘤发生有密切的关系,姜黄素可以调控各类靶向分子进而激活下游因子,引起生物级联反应,达到抗肿瘤生成的目的^[20]。另外, kunnnumakkara AB^[21]等的研究表明,姜黄素可以抑制丝氨酸、苏氨酸以及酪氨酸相关的蛋白激酶,对肿瘤的发展产生影响。

2.5 其它

姜黄素的抗肿瘤作用还包括:保护肝功能、抗血管生成和抑制肿瘤细胞转移、调节肿瘤干细胞^[22]、抑制肿瘤细胞的粘附和浸润、对淋巴管新生和淋巴转移的影响、调节钙离子、阻滞细胞周期(姜黄素主要作用于 G2-M 期)^[23-25],增强放化疗、放疗效果和对肿瘤细胞的耐药性产生逆转、作用于肿瘤细胞的基因表达等^[26]。

姜黄素抗肿瘤作用得到越来越多的关注和认可,在肿瘤治疗中,姜黄素有作

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.