

姜黄素对谷胱甘肽代谢酶诱导及抗氧化机制研究进展

张婧菲, 王恬*

(南京农业大学动物科技学院, 江苏 南京 210095)

摘 要: 姜黄素(curcumin)作为一种天然食品香料和着色剂, 已广泛应用于食品加工领域。近年来体内外实验表明, 姜黄素除具有着色作用外, 抗氧化功能也十分明显; 这种抗氧化功能与细胞内的谷胱甘肽水平有关。本文综述姜黄素的抗氧化功能与机体内谷胱甘肽含量变化之间的联系, 重点阐述姜黄素对谷胱甘肽相关代谢途径中关键酶的不同诱导作用, 分析探讨姜黄素对谷胱甘肽代谢酶的诱导作用及其发挥体内抗氧化机制之间的关系。

关键词: 姜黄素; 抗氧化; 谷胱甘肽; 酶

Research Progress in Induction of Glutathione Metabolic Enzymes by Curcumin and Its Antioxidant Mechanism

ZHANG Jing-fei, WANG Tian*

(College of Animal Science and Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

Abstract: Curcumin is a natural spice and coloring agent which has been widely used in the food processing industry. Recent studies *in vitro* have demonstrated that curcumin also has potent antioxidant activity, which is closely associated with intracellular glutathione levels. This article reviews the antioxidant activity of curcumin and its association with intracellular glutathione levels. We focus on the induction of rate-limiting enzymes involved in glutathione metabolic pathways by curcumin. Meanwhile, the inductive effect of curcumin on glutathione metabolic enzymes and its antioxidant mechanism are analyzed.

Key words: curcumin; antioxidant; glutathione; enzyme

中图分类号: S632.5; TS201

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2012)21-0359-04

随着消费者对肉食消费量的增加和肉质要求的提高, 如何提高动物的抗氧化能力、延长肌肉货架期已成为当前研究的热点。影响肉质因素有很多, 其中包括宰后加工、包装和贮藏等。但目前更多的研究则关注从动物饲养源头提高肌肉品质和风味, 改善肌肉色泽, 缓解动物氧化应激造成的肌肉品质降低。天然抗氧化剂, 如 α -生育酚琥珀酸酯^[1-2]、 β -胡萝卜素^[3]、茶多酚^[4]、姜黄素^[5]等的应用, 可通过提高动物整体的抗氧化能力来减少肌肉中活性自由基的积累, 有效阻止脂质过氧化反应的发生, 提高肌肉品质。

姜黄素(curcumin)是从姜科姜黄属(*Curcuma* L.)植物姜黄、莪术、郁金等的根茎中提取的一种天然活性物质。近年研究发现^[6-8], 姜黄素具有明显的抗氧化、清除自由基和抑制脂质过氧化功能。此外, 姜黄素还

是一种优良的着色剂, 联合国粮农组织(FAO)和世界卫生组织(WHO)批准其作为食品添加剂使用。祝国强等^[9]通过动物实验发现在日粮中添加姜黄素可提高肉鸡肌肉品质。姜黄素通过提高动物体内的谷胱甘肽(GSH)含量, 增强机体的抗氧化水平, 最终改善畜禽的肌肉品质。人们逐渐认识到姜黄素可以作为一种天然抗氧化剂应用于动物生产, 提高畜禽的肌肉品质, 从而满足消费者对肉品质的要求。临床药理学研究表明^[10], 姜黄素抗氧化活性与细胞内GSH含量关系密切。GSH是细胞内合成的一种小分子巯基化合物, 参与组成了机体的非酶促抗氧化系统^[11]。本文对姜黄素发挥抗氧化作用与GSH及其相关代谢关键酶之间的关系进行综述, 探讨姜黄素在机体内发挥抗氧化功能的可能作用机理, 为姜黄素进一步作为天然抗氧化剂应用于动物生产提供科学依据。

收稿日期: 2011-10-24

基金项目: 江苏高校优势学科建设工程资助项目

作者简介: 张婧菲(1988—), 女, 硕士研究生, 研究方向为动物营养与饲料科学。E-mail: zjf1516311@yahoo.cn

*通信作者: 王恬(1958—), 男, 教授, 博士, 研究方向为动物营养与饲料科学。E-mail: twang18@163.com

1 姜黄素对细胞内GSH水平的诱导作用

GSH是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的一种三肽非蛋白巯基化合物,是细胞内重要的小分子抗氧化剂^[11];除了能消除机体中过氧化产物和各种异生质外,GSH还可以调控细胞周期^[12],参与维持细胞内巯基的还原力^[13]等。研究显示^[14],人类红血细胞经2,2-偶氮-(2-脒基丙烷)盐酸化物(AAPH)处理后,胞内GSH水平显著降低,而在红血细胞中加入姜黄素(5~10 $\mu\text{mol/L}$)后,可明显地阻止GSH水平降低。采用四氯化碳(CCl_4)建立大鼠肝损伤模型,分别用3种不同浓度的姜黄素进行干预,结果发现姜黄素能使肝损伤大鼠肝匀浆异常降低的GSH含量显著上升^[15]。细胞内,GSH的含量是衡量细胞氧化-还原状态的一个重要指标,对于维持细胞氧化还原稳态具有重要作用。Lou^[16]认为,机体内高水平的GSH可以保护结构蛋白和功能酶类发挥正常的生物学功能。目前有许多研究提示,姜黄素通过提高细胞或机体内GSH水平来发挥抗氧化活性,见表1。

表1 姜黄素对细胞内谷胱甘肽和谷胱甘肽半胱氨酸合成酶的诱导作用
Table 1 Inductive effect of curcumin on glutathione and γ -glutathione cysteine ligase

谷胱甘肽 相关酶*	变化	实验动物或细胞类型	剂量	参考文献
GSH	升高	人支气管上皮细胞	10、15、20 $\mu\text{mol/L}$	[17]
		K562人类白血病细胞	1 $\mu\text{mol/L}$	[18]
		肝星状细胞	5、10、15、20、30 $\mu\text{mol/L}$	[19]
		MCF-7细胞、HepG2细胞	50 $\mu\text{mol/L}$	[20]
	不变	血细胞	10、20、30、40 $\mu\text{mol/L}$	[14]
		雌性F344大鼠 雌性A/J小鼠	2%	[21]
γ -GCL	降低	MDAMB细胞	50 $\mu\text{mol/L}$	[20]
		红血细胞	10、20、30、40 $\mu\text{mol/L}$	[14]
	升高	人支气管上皮细胞	10、15 $\mu\text{mol/L}$	[17]
		雄性Sprague-Dawley大鼠	75、250、500mg/kg	[10]
		K562人类白血病细胞	1 $\mu\text{mol/L}$	[18]
		肝星状细胞	5、10、15、20 $\mu\text{mol/L}$	[19]

注:*.细胞内或肝脏。下同。

2 姜黄素对GSH合成途径的诱导机制

GSH在动物体内含量丰富、分布广泛。在正常生理条件下,机体通过对GSH的合成量(GSH的提供量)和GSH的消耗量(GSH的需求量)的调控,使GSH水平维持在一个正常的范围内。有体外实验结果表明,姜黄素的抗氧化活性主要通过促进GSH的合成来实现^[19]。而细胞内源性GSH的自发合成途径,是以半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸为底物,在关键限速酶谷胱甘肽半胱氨酸连接酶(γ -GCL)的催化作用下发生的。肝脏是GSH合成反应发生的主要场所。Zheng Shizhong等^[19]利用体外激活的肝脏星状细

胞,首次证实姜黄素通过诱导 γ -GCL的基因表达,增加其活性,导致GSH水平上升,从而实现其抗氧化作用。Singhal等^[18]研究发现,姜黄素可以提高细胞内的GSH水平和 γ -GCL的活性,并且提出观点认为姜黄素的抗氧化活性可能归功于其对GSH相关解毒机制的影响。将K562人类白血病细胞与姜黄素共培养,发现GSH水平升高,但GSH循环酶谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)未出现显著变化,这表明姜黄素可促进GSH的合成,且此过程与还原-氧化型谷胱甘肽(GSH-GSSG)的转化途径无关^[18]。这间接表明姜黄素诱导细胞内GSH合成量的上升与限速酶 γ -GCL活性的增加存在某种联系。

γ -GCL由两个亚基组成,即大分子质量催化亚基(γ -GCL_H或者Gclc, 73kD)和小分子质量调控亚基(γ -GCL_L或者Gclm, 31kD)。两个亚基对 γ -GCL的酶活性和基因表达都具有调控作用:在Gclm缺失情况下,Gclc亚基表现出GCL活性,催化 γ -谷氨酰半胱氨酸的形成;但Gclc亚基与Gclm共价互作后,Gclc活性大幅增加^[22]。有研究报道^[19],姜黄素对 γ -GCL合成的两个亚基Gclc和Gclm都具有诱导作用。进一步研究发现^[23],姜黄素对 γ -GCL两个亚基的调控不同步,对Gclc基因的诱导作用优于Gclm基因。另有研究发现^[24-25],姜黄素通过改变亲电子应答元件(EpRE)和抗氧化蛋白-1(AP-1)的结合产物来诱导 γ -GCL亚基的基因表达,而EpRE和AP-1在调控Gclm和Gclc的基因表达中发挥重要作用。提高 γ -GCL的酶活性和基因表达水平,虽对细胞内GSH的合成具有促进作用,但GSH对催化亚基 γ -GCL_H具有负反馈作用^[11],当细胞内GSH超过一定浓度时,会对 γ -GCL活性和基因表达产生抑制。

3 姜黄素对GSH分解途径的诱导机制

细胞内合成的GSH,可在GPx作用下中和活性氧(ROS)自身转化为GSSG^[26]参与GSH/GSSG循环途径,或通过GSTs(谷胱甘肽硫转移酶)催化与异生质、亲电子物质结合生成含硫共轭化合物^[27],也可由细胞内释放至细胞外^[28]。

GSTs的功能包括催化GSH与异生质及其代谢产物发生共轭反应,中和毒性并保护细胞免受反应性氧代谢物的应激损伤。细胞内GST活性升高,表明胞内GSH与亲电子物质之间的共轭作用可能比较活跃,GSH消耗量上升,进而导致细胞对GSH的需求上升。研究表明^[23],姜黄素对GST在其活性和基因层面上都有不同程度的作用。饲喂400mg/kg的姜黄素2周后,发现实验动物体内GST的活性提高20%^[29]。Nishinaka等^[30]首次发现在人类肝细胞的癌细胞中,姜黄素能通过激活抗氧化应答元件(ARE)的5'侧面区域来启动转录,诱导人类GSTP1的基因表达。以上实验结果表明,姜黄素能提高细胞内GST的活性,增加GSH的消耗量,导致细胞内GSH的需求量上升;姜黄

素诱导细胞内GSH合成量的增加可能与GST活性升高相关,见表2。

表2 姜黄素对谷胱甘肽-S-芳香基转移酶的诱导作用
Table 2 Inductive effect of curcumin on glutathione-S-transferase

谷胱甘肽 相关酶*	变化	实验动物或细胞类型	剂量	参考 文献
GSTs	升高	雌性F344大鼠	2%	[31]
		雌性Swiss白化小鼠	200、400mg/(kg·d)	[32]
		雄性白化小鼠	250mg/kg	[33]
	不变	雄性ddY小鼠	2%	[34]
		雌性A/J大鼠	2%	[21]
		K562细胞	10μmol/L	[35]
	降低	雄性Sprague-Dawley大鼠	500mg/kg	[10]

多项研究结果显示姜黄素能提高GST的活性,但也有研究表明姜黄素对GST具有双向调节性^[23](表2)。雌性大鼠、雌性及雄性的小鼠饲喂含2%姜黄素的日粮2周都可提高GST的活性^[21,31-32,34];但是饲喂雄性大鼠姜黄素含量高于75mg/kg的日粮,以1-氯-2,4-二硝基苯(CDNB)为底物检测GST活性时,发现GST的活性降低了^[10]。在人类的细胞培养实验中,也出现过类似的姜黄素抑制GST活性的现象^[29]。最近已有研究证实^[29,36],姜黄素是GST的一种有效的可逆抑制剂。在人类结肠癌细胞中, α,β -不饱和羰基化合物(例如姜黄素)的最初抑制作用可能会导致之后对GST的诱导作用^[37]。

GST作为催化剂的潜在作用目前尚未深入研究。GSTP1-1是人类小肠中主要的GST同工酶,实验结果表明,GSTP1-1更倾向于利用 α,β -不饱和羰基化合物作为底物^[38-39]。虽未能证实姜黄素是GSTP1-1的底物,但有报道姜黄素能抑制GSTP1-1的活性^[40]。在特定的体外条件下,姜黄素和GST参与了复杂的平衡反应,可以导致GSH的消耗量升高200倍,同时伴随有姜黄素的部分消耗^[29]。但是在机体内复杂的环境条件下,GST能否高效地催化GSH与姜黄素发生反应,以及GSH与姜黄素反应是否是导致机体GSH含量补偿性上升的主要诱因,目前尚无法定论,还需进一步深入研究。

4 姜黄素对GSH/GSSG循环途径的影响

GSH在GPx的催化下将过氧化氢(H_2O_2)和过氧化脂质转化为水和脂质醇类,同时自身转变为GSSG;但在谷胱甘肽还原酶(GR)的作用下,GSSG又可以被还原为GSH,并伴随着还原型辅酶II(NADPH)失去电子生成氧化型辅酶II($NADP^+$)。Piper等^[10]发现高剂量姜黄素可提高GSH水平,但对 γ -GCL活性无明显影响,这表明GSH的升高与姜黄素加强其内源性的合成有关,但这种GSH的升高不仅仅受单一的途径调控。体外细胞实验结果表明,姜黄素导致GPx活性的大幅上升,但在统计上却不显著^[18]。口

服姜黄素使大鼠的GSH水平升高,同时GPx酶的活性也受到诱导^[10]。然而,目前关于姜黄素对GPx、GR活性的诱导与GSH合成的相关性研究还比较少,见表3。

表3 姜黄素对谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的诱导作用
Table 3 Inductive effect of curcumin on glutathione peroxidase, glutathione reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase

谷胱甘肽 相关酶*	变化	实验动物或细胞类	剂量	参考 文献
GPx	升高	雄性Sprague-Dawley大鼠	1、5、10、25、50、75、250、500mg/kg	[10]
		雄性ddY小鼠	2%	[34]
	不变	K562人类白血病细胞	1μmol/L	[18]
GR	升高	雄性ddY小鼠	2%	[34]
G-6-PDH	不变	K562人类白血病细胞	1μmol/L	[18]

NADPH可以维持细胞内GSH的还原状态,作为GSH还原酶的辅酶,对于维持细胞中还原性GSH的含量起重要作用。因此,细胞内NADPH/ H^+ 的周转速率也将直接影响GSH的循环利用。细胞内的NADPH来源主要是戊糖磷酸盐途径,涉及的反应过程包括在G-6-PDH的催化下,葡萄糖-6-磷酸(G-6-P)转化生成6-磷酸糖脂(6-PGL),而 $NADP^+$ 得到电子转化为NADPH。但是目前针对姜黄素对G-6-PDH活性影响的研究工作报道较少。

5 结 语

自从1815年人类首次发现姜黄素以来,这种酚类色素已成为世界各国广泛使用的7个天然色素品种之一,由于其具有独特的药理学活性,目前已在临床医学、食品添加剂和化妆品等领域得到广泛应用。近年来,姜黄素的抗氧化功能引起了广泛关注,尤其是在动物生产领域应用前景广阔。目前有关姜黄素在动物体内发挥抗氧化功能的机理研究还十分鲜见,从而限制了姜黄素在动物生产中的推广应用。深入研究姜黄素的抗氧化功能与GSH及其相关代谢关键酶之间的联系,探讨其抗氧化机制,对姜黄素作为一种天然抗氧化剂的应用具有重要的科学研究意义。

参考文献:

- [1] CORTINAS L, BARROETA A, VILLAYERDE C, et al. Influence of the dietary polyunsaturation level on chicken meat quality: lipid oxidation[J]. Poultry Science, 2005, 84(1): 48-55.
- [2] ZHANG Xuhui, ZHONG Xiang, ZHOU Yanming, et al. Dietary RRR- α -tocopherol succinate attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokines secretion in broiler chicks[J]. British Journal of Nutrition, 2010, 104(12): 1796-1805.
- [3] JENSEN S K, JENSEN C, JAKOBSEN K, et al. Supplementation of broiler diets with retinol acetate, β -carotene or canthaxanthin: effect on vitamin status and oxidative status of broilers *in vivo* and on meat stability[J].

- Acta Agriculturae Scandinavica A: Animal Sciences, 1998, 48(1): 28-37.
- [4] MITSUMOTO M, O'GRADY M N, KERRY J P, et al. Addition of tea catechins and vitamin C on sensory evaluation, colour and lipid stability during chilled storage in cooked or raw beef and chicken patties[J]. Meat Science, 2005, 69(4): 773-779.
- [5] 祝国强, 林冬梅, 侯风琴. 饲料中添加维生素E和姜黄素对肉鸡生产性能和肉品质的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2006(11): 69-71.
- [6] YOUSEF M I, OMAR S A M, EI-GUENDI M I, et al. Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat[J]. Food and Chemical Toxicology, 2010, 48(11): 3246-3261.
- [7] 薛海鹏, 李湘洲, 旷春桃, 等. 姜黄素的抗氧化机制及其为先导物的抗氧化化合物研究进展[J]. 食品科学, 2010, 31(7): 302-307.
- [8] 赵小武, 杜春明, 陆荣柱, 等. 姜黄素对化学物神经毒性的保护作用研究进展[J]. 食品科学, 2009, 30(21): 428-431.
- [9] 祝国强, 侯风琴. 姜黄素对肉仔鸡日增重、脂质代谢、肉品质的影响[J]. 饲料博览: 技术版, 2007(3): 49-51.
- [10] PIPER J T, SINGHAL S S, SALAMEH M S, et al. Mechanisms of anticarcinogenic properties of curcumin: the effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in rat liver[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 1998, 30(4): 445-456.
- [11] FORMAN H J, ZHANG Hongqiao, RINNA A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis[J]. Molecular Aspects of Medicine, 2009, 30(1/2): 1-12.
- [12] MEISTER A. Biosynthesis and functions of glutathione, an essential biofactor[J]. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 1992, Spec No: 1-6.
- [13] DRINGEN R. Glutathione metabolism and oxidative stress in neurodegeneration[J]. European Journal of Biochemistry, 2000, 267(16): 4903.
- [14] BANERJEE A, KUNWAR A, MISHRA B, et al. Concentration dependent antioxidant/pro-oxidant activity of curcumin: studies from AAPH induced hemolysis of RBCs[J]. Chemico-Biological Interactions, 2008, 174(2): 134-139.
- [15] NAIK S R, THAKARE V N, PATIL S R. Protective effect of curcumin on experimentally induced inflammation, hepatotoxicity and cardiotoxicity in rats: evidence of its antioxidant property[J]. Experimental and Toxicologic Pathology, 2010, 63(5): 419-431.
- [16] LOU M F. Redox regulation in the lens[J]. Progress in Retinal and Eye Research, 2003, 22(5): 657-682.
- [17] DICKINSON D A, ILES K E, ZHANG H, et al. Curcumin alters EpRE and AP-1 binding complexes and elevates glutamate-cysteine ligase gene expression[J]. FASEB Journal, 2003, 17(3): 473-475.
- [18] SINGHAL S S, AWASTHI S, PANDYA U, et al. The effect of curcumin on glutathione-linked enzymes in K562 human leukemia cells[J]. Toxicology Letters, 1999, 109(1/2): 87-95.
- [19] ZHENG Shizhong, FU Yumei, CHEN Anping. De novo synthesis of glutathione is a prerequisite for curcumin to inhibit hepatic stellate cell (HSC) activation[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2007, 43(3): 444-453.
- [20] SYNG-AI C, KUMARI A L, KHAR A. Effect of curcumin on normal and tumor cells: role of glutathione and bcl-2[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2004, 3(9): 1101-1108.
- [21] SINGH S V, HU Xun, SRIVASTAVA S K, et al. Mechanism of inhibition of benzo[a]pyrene-induced forestomach cancer in mice by dietary curcumin[J]. Carcinogenesis, 1998, 19(8): 1357-1360.
- [22] ORR W C, RADYUK S N, PRABHUDESAI L, et al. Overexpression of glutamate-cysteine ligase extends life span in Drosophila melanogaster[J]. Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(45): 37331-37338.
- [23] VALENTINE S P, Le NEDELEC M J, MENZIES A R, et al. Curcumin modulates drug metabolizing enzymes in the female Swiss Webster mouse[J]. Life Sciences, 2006, 78(20): 2391-2398.
- [24] MULCAHY R T, WARTMAN M A, BAILEY H H, et al. Constitutive and beta-naphthoflavone-induced expression of the human gamma-glutamylcysteine synthetase heavy subunit gene is regulated by a distal antioxidant response element/TRE sequence[J]. Journal of Biological Chemistry, 1997, 272(11): 7445-7454.
- [25] MOINOVA H R, MULCAHY R T. An electrophile responsive element (EpRE) regulates beta-naphthoflavone induction of the human gamma-glutamylcysteine synthetase regulatory subunit gene. Constitutive expression is mediated by an adjacent AP-1 site[J]. Journal of Biological Chemistry, 1998, 273(24): 14683-14689.
- [26] DRINGEN R. Metabolism and functions of glutathione in brain[J]. Progress in Neurobiology, 2000, 62(6): 649-671.
- [27] SALINAS A E, WONG M G. Glutathione S-transferases: a review[J]. Current Medicinal Chemistry, 1999, 6(4): 279-309.
- [28] KAPLOWITZ N, FERNANDEZ-CHECA J C, KANNAN R, et al. GSH transporters: molecular characterization and role in GSH homeostasis[J]. Biological Chemistry Hoppe-Seyler, 1996, 377(5): 267-273.
- [29] van IERSEL M L P S, PLOEMEN J P H T M, STRUIK I, et al. Inhibition of glutathione S-transferase activity in human melanoma cells by α , β -unsaturated carbonyl derivatives. Effects of acrolein, cinnamaldehyde, citral, crotonaldehyde, curcumin, ethacrynic acid, and trans-2-hexenal[J]. Chemico-Biological Interactions, 1996, 102(2): 117-132.
- [30] NISHINAKA T, ICHIJO Y, ITO M, et al. Curcumin activates human glutathione S-transferase P1 expression through antioxidant response element[J]. Toxicology Letters, 2007, 170(3): 238-247.
- [31] SHARMA R A, IRESON C R, VERSCHOYLE R D, et al. Effects of dietary curcumin on glutathione S-transferase and malondialdehyde-DNA adducts in rat liver and colon mucosa: relationship with drug levels[J]. Clinical Cancer Research, 2001, 7(5): 1452-1458.
- [32] SINGH A, SINGH S P, BAMEZAI R. Postnatal modulation of hepatic biotransformation system enzymes via translactational exposure of F1 mouse pups to turmeric and curcumin[J]. Cancer Letters, 1995, 96(1): 87-93.
- [33] SUSAN M, RAO M N. Induction of glutathione S-transferase activity by curcumin in mice[J]. Arzneimittel-Forschung, 1992, 42(7): 962-964.
- [34] IQBAL M, SHARMA S D, OKAZAKI Y, et al. Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity[J]. Pharmacology & Toxicology, 2003, 92(1): 33-38.
- [35] DUVOIX A, MORCEAU F, DELHALLE S, et al. Induction of apoptosis by curcumin: mediation by glutathione S-transferase P1-1 inhibition[J]. Biochemical Pharmacology, 2003, 66(8): 1475-1483.
- [36] OETARI S, SUDIBYO M, COMMANDEUR J N M, et al. Effects of curcumin on cytochrome P450 and glutathione S-transferase activities in rat liver[J]. Biochemical Pharmacology, 1996, 51(1): 39-45.
- [37] KUZMICH S, VANDERVEER L A, WALSH E S, et al. Increased levels of glutathione S-transferase pi transcript as a mechanism of resistance to ethacrynic acid[J]. Biochemical Journal, 1992, 281(1): 219-224.
- [38] ESTERBAUER H, SCHAUR R J, ZOLLNER H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes[J]. Free Radical Biology & Medicine, 1991, 11(1): 81-128.
- [39] WITZ G. Biological interactions of α , β -unsaturated aldehydes[J]. Free Radical Biology and Medicine, 1989, 7(3): 333-349.
- [40] DESIDERI A, CACCURI A M, POLIZIO F, et al. Electron paramagnetic resonance identification of a highly reactive thiol group in the proximity of the catalytic site of human placenta glutathione transferase[J]. Journal of Biological Chemistry, 1991, 266(4): 2063-2066.