

姜黄素对尿道瘢痕成纤维细胞的放疗增敏作用及其机制^{*}

邓 骞¹, 田永峰², 段万里¹, 陈 鑫³, 潘思源², 任 伟¹, 杜 春^{1△}

(1. 陕西省人民医院泌尿外科, 西安 710068; 2. 西安医学院, 西安 710021;

3. 陕西省人民医院放疗科, 西安 710068)

[摘要] **目的** 探讨姜黄素对尿道瘢痕成纤维细胞的放疗增敏作用及其机制。**方法** 体外原代培养人尿道瘢痕成纤维细胞, CCK-8 实验及平板克隆实验确定合适的姜黄素实验浓度及放疗剂量, 平板克隆实验明确姜黄素的放疗增敏作用。流式细胞仪检测细胞周期分布, TUNEL 法检测细胞凋亡情况, Western blot 检测 I 型胶原蛋白及 III 型胶原蛋白表达, 分析转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 通路的作用。**结果** 姜黄素对体外培养的尿道瘢痕成纤维细胞具有放疗增敏作用 (SER=2.030)。与对照组相比, 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组 S 期、5 Gy 放疗组 G2/M 期细胞比例大幅度增加 ($P<0.001$), 姜黄素和放疗联合处理后, G2/M 期细胞比例进一步增加, 而 S 期细胞比例则处于二者之间。对照组、20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组、5 Gy 放疗组、20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+5 Gy 放疗组细胞凋亡比例分别为 (6.54 $\pm$ 1.01)%、(16.17 $\pm$ 2.28)%、(12.88 $\pm$ 2.06)%、(24.92 $\pm$ 2.65)%, 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+5 Gy 放疗组明显高于其他 3 组 ($P<0.001$)。20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+5 Gy 放疗组细胞中 I 型、III 型胶原蛋白和 TGF- $\beta 1$ 表达水平明显低于对照组 ($P<0.001$), 经 TGF- $\beta 1$ 处理过的细胞 I 型及 III 型胶原蛋白合成增加 ($P<0.001$)。**结论** 姜黄素对体外培养的尿道瘢痕成纤维细胞具有放疗增敏作用, 能促进细胞凋亡并阻滞细胞于 G2/M 期, 同时通过 TGF- $\beta 1$ 通路抑制细胞 I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白的合成。

[关键词] 姜黄素; 放疗; 尿道瘢痕成纤维细胞; 增殖; 胶原合成; 转化生长因子 $\beta 1$

[中图分类号] R695

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)02-0181-06

Radiosensitization of curcumin on urethral scar fibroblasts and its mechanism^{*}

DENG Qian¹, TIAN Yongfeng², DUAN Wanli¹, CHEN Xin³, PAN Siyuan², REN Wei¹, DU Chun^{1△}

(1. Department of Urologic Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an,

Shaanxi 710068, China; 2. Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China;

3. Department of Radiotherapy, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the radiosensitizing effect of curcumin on the urethral scar fibroblasts and its mechanism. **Methods** The primary culture of human urethral scar fibroblasts in vitro was performed. CCK-8 experiment and plate clone formation assay were used to determine the appropriate experimental concentration of curcumin and radiotherapeutic dose; the radiosensitization of curcumin was confirmed by the plate clone formation assay; the cell cycle distribution was detected by flow cytometer and the cellular apoptosis was detected by TUNEL; Western blot was used to detect the levels of collagen I and collagen III, and the pathway effect of TGF- $\beta 1$ was analyzed. **Results** Curcumin had the radiosensitizing effect on urethral scar fibroblasts in vitro (SER=2.030); compared with the control group, the proportions of the S stage cells in the 20 $\mu\text{mol/L}$ curcumin group, and the stage G2/M cells in the 5 Gy group were substantially increased ($P<0.001$); after the treatment by curcumin combined with radiotherapy, the proportion of the stage G2/M cells was further increased, while the proportion of the stage S cells was between the both. The cellular apoptosis proportions in the control group, 20 $\mu\text{mol/L}$ curcumin group, 5 Gy radiotherapy group and 20 $\mu\text{mol/L}$ curcumin+5 Gy radiotherapy group were (6.54 $\pm$ 1.01)%, (16.17 $\pm$ 2.28)%, (12.88 $\pm$ 2.06)% and (24.92 $\pm$ 2.65)% respectively, the 20 $\mu\text{mol/L}$ curcumin + 5 Gy radiotherapy group was significantly higher the other 3 groups ($P<0.001$). The expression levels of collagen I, collagen III and TGF- $\beta 1$ in the 20 $\mu\text{mol/L}$ curcumin+5 Gy radiotherapy group were significantly lower than those in the control group ($P<0.001$). The synthesis of cellular collagen I and collagen III after TGF- $\beta 1$ treatment was increased ($P<0.001$). **Conclusion** Curcumin has the radiosensitizing effect on cultured urethral scar fibroblasts in vitro, can promote the

^{*} 基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究基金项目(2017JM8135)。

作者简介: 邓骞(1985—), 主治医师, 博士, 主要从事泌尿外科相关疾病的

的研究。△ 通信作者, E-mail: francis_moriarty@163.com。

cellular apoptosis and block the cell on the stage G2/M, meanwhile inhibit the synthesis of cellular collagen I and collagen III through the TGF- β 1 pathway.

[Key words] curcumin; radiotherapy; urethral scar fibroblasts; proliferation; collagen synthesis; TGF- β 1

尿道狭窄是泌尿外科常见疾病,其治疗一直是泌尿外科中的一个难点。孙颖浩院士团队将放疗运用于尿道狭窄的预防和治疗,取得了较好的疗效,治愈率达到 82%^[1],笔者前期的研究也同样证实了这一疗效^[2]。尽管腔内放疗在尿道狭窄的治疗上具有一定的安全性,但较大剂量的放射线不仅有导致尿道狭窄复发的可能性,而且存在潜在诱发肿瘤的风险^[3-4]。姜黄素是一种被广泛研究的放疗增敏剂,有研究认为姜黄素具有抗纤维化、抑制胶原蛋白产生的作用^[5],但目前暂无学者研究姜黄素是否对尿道狭窄的放疗具有增敏作用。本文拟在体外实验中验证姜黄素是否能作为放疗增敏剂抑制尿道瘢痕成纤维细胞的增殖及胶原蛋白的合成,并初步探讨其分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

男性尿道狭窄瘢痕段切除术后标本,标本及资料收集均经患者本人知情同意,本研究获得医院伦理学委员会批准通过;姜黄素购自美国 Sigma-Aldrich 公司;重组人转化生长因子 β 1(TGF- β 1)购自美国 R&D 公司。蛋白 CCK-8 细胞增殖检测试剂盒购自北京全式金生物公司;细胞周期检测试剂盒及 TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所;抗波形蛋白抗体、抗 I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白抗体、抗 TGF- β 1 抗体购自英国 Abcam 公司;抗 β -actin 抗体、辣根过氧化物酶(HRP)偶联二抗、FITC 偶联二抗购自北京全式金生物公司。

1.2 方法

1.2.1 尿道瘢痕成纤维细胞的分离及培养

按照屈卫星等^[6]所述方法,将组织块标本于含有抗生素的 PBS 液中反复冲洗,去除多余的上皮组织;将组织标本分解为 5 mm $\times$ 5 mm 大小的组织小块并适当向组织上滴加培养基使其保持湿润。送入离心管中,加入 0.25% 胰酶消化液-EDTA 和胶原蛋白酶-I,在 37 $^{\circ}$ C 恒温水浴箱中消化 4~5 h,每小时振荡 1 次。将混悬液匀速滴加在烧杯上滤网进行过滤,取滤过后的混悬液 170.2 $\times$ g 离心 5 min;弃去上清液,加入 6 mL 的新鲜培养液,充分吹打细胞,于细胞培养箱中 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养。次日绝大部分成纤维细胞已贴壁,换细胞培养基,每隔 2~3 d 给细胞换液 1 次。最终有 1 例标本的尿道瘢痕成纤维细胞被成功分离并培养。选择波形蛋白作为成纤维细胞的标志物进行检测^[7]。

1.2.2 放疗方法

使用 160 千伏 X 射线机在室温下对细胞进行照射。细胞距离放射源 100 cm,剂量率为 2 Gy/min,在局部照射装置的辅助下,照射野尺寸为 40 cm $\times$ 40 cm。

1.2.3 CCK-8 法检测细胞增殖能力

将细胞接种至 96 孔板, $(1\sim5)\times10^4$ /孔,于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱内贴壁 24 h。根据需求将细胞分组,每组均设 6 个复孔。24 h 取出 96 孔板,于显微镜下观察,并加入 CCK-8 试剂,孵育 2 h;酶标仪检测 450 nm 处吸光度(A)值,并记录结果。

1.2.4 平板克隆实验

将 1×10^3 个尿道瘢痕成纤维细胞接种在 6 孔板中,待细胞贴壁后弃培养液,根据需求加入新的培养液或不同浓度的姜黄素处理细胞 2 h,暴露于不同剂量的放射线照射,继续培养 24 h,更换新的培养液继续在孵箱中孵育 10~14 d。弃培养液,洗涤、固定及染色后,计数各孔集落数(≥ 50 个细胞为 1 个集落)。

1.2.5 流式细胞术检测细胞周期

将尿道瘢痕成纤维细胞接种在 6 孔板中,待细胞长至 70%~80%,根据需求加入新的培养液或不同浓度的姜黄素处理细胞 2 h,暴露于不同剂量的放射线照射,继续培养 24 h。按照细胞周期检测试剂盒说明书处理并收集细胞后,采用流式细胞术检测各组细胞各周期所占比例。

1.2.6 TUNEL 法检测细胞凋亡

将 20 mm $\times$ 20 mm 盖玻片置于 6 孔板内,将尿道瘢痕成纤维细胞接种在 6 孔板中,待细胞长至 70%~80%,根据需求加入新的培养液或不同浓度的姜黄素处理细胞 2 h,暴露于不同剂量的放射线照射,继续培养 24 h,取出盖玻片,按照 TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒处理,并用 DAPI 复染,封片后荧光显微镜下观察结果并拍照。

1.2.7 Western blot 定量分析蛋白表达

将尿道瘢痕成纤维细胞接种在 6 孔板中,待细胞长至 70%~80%,根据需求加入新的培养液或不同浓度的姜黄素处理细胞 2 h,暴露于不同剂量的放射线照射,继续培养 24 h。胰酶消化后将收集的细胞离心并重悬于裂解缓冲液中。冰上孵育 30 min 后,提取澄清匀浆 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 20 min。BCA 蛋白定量试剂盒检测各组蛋白浓度。10% 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,将凝胶中的蛋白转移至硝酸纤维素膜上,200 mA 湿转 120 min,室温下使用 5% 脱脂牛奶封闭 2 h,加入相应稀释比例的一抗孵育过夜,洗膜后室温下孵育二抗 1 h,化学发光法显影,化学发光成像系统观察并拍照。Quantity One 图像分析软件分析灰度值,计算出样本蛋白相对表达量。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析和 SNK 法检验。所有实验均重复 3 次。以

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 尿道瘢痕成纤维细胞的鉴定

细胞以类梭形和排列较为紧密的扁平状细胞为主。波形蛋白免疫荧光染色显示细胞质均呈绿色荧光,波形蛋白表达呈阳性,见图 1。

2.2 不同浓度姜黄素对尿道瘢痕成纤维细胞增殖的

影响

随着姜黄素浓度的增加,尿道瘢痕成纤维细胞增殖率降低,见图 2。姜黄素作用 24 h $IC_{20}=19.49\text{ }\mu\text{mol/L}$, $IC_{50}=45.92\text{ }\mu\text{mol/L}$; 48 h $IC_{20}=13.68\text{ }\mu\text{mol/L}$, $IC_{50}=30.43\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。根据放疗增敏剂的选择原则,选取接近 IC_{20} 的 $20\text{ }\mu\text{mol/L}$ 姜黄素作用 24 h 作为放疗增敏条件。

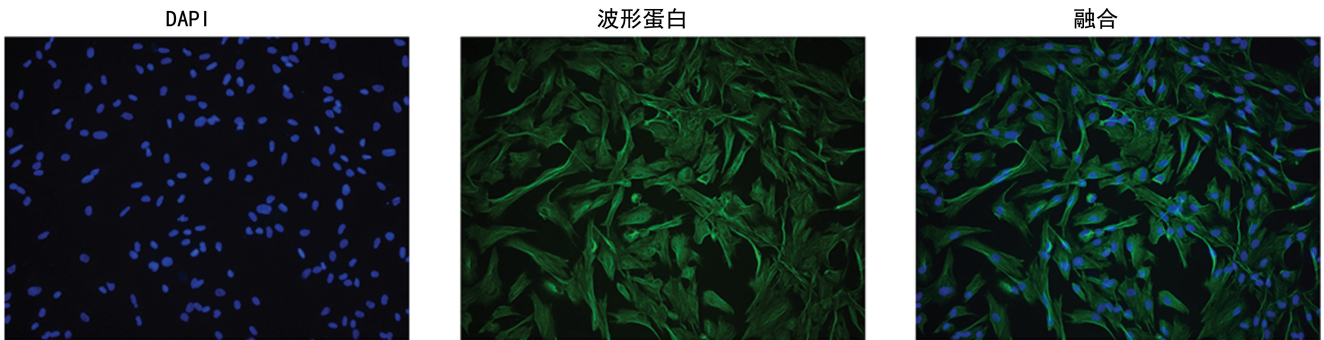


图 1 尿道瘢痕成纤维细胞的鉴定(×200)

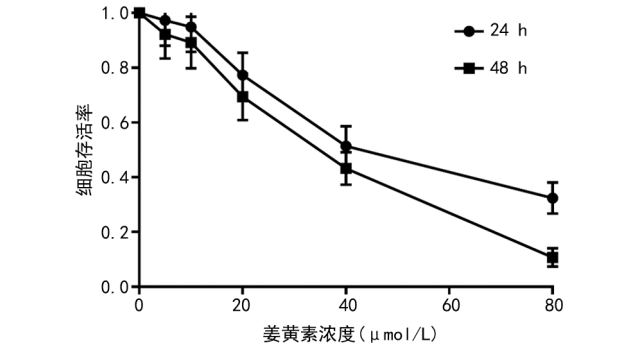


图 2 不同浓度姜黄素对尿道瘢痕成纤维细胞增殖的影响

2.3 姜黄素对抑制尿道瘢痕成纤维细胞具有放疗增敏作用

姜黄素联合放疗的细胞生存分数低于单纯放疗($P<0.05$),姜黄素对尿道瘢痕成纤维细胞具有放疗增敏作用($SER=2.030$),见图 3。根据细胞生存分数,选择较接近 IC_{50} 的 5 Gy 作为后续试验的放射剂量。 $20\text{ }\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+5 Gy 放疗组细胞克隆数低

于其他 3 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 4。

2.4 姜黄素联合放疗对尿道瘢痕成纤维细胞周期分布的影响

与对照组相比, $20\text{ }\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组 S 期、5 Gy 放疗组 G2/M 期细胞比例大幅度增加($P<0.001$)。姜黄素和放射联合处理后,G2/M 期细胞比例进一步增加,而 S 期细胞比例则处于两者之间,见表 1、图 5。

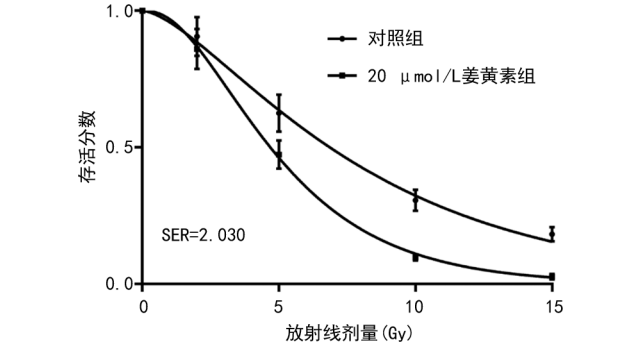
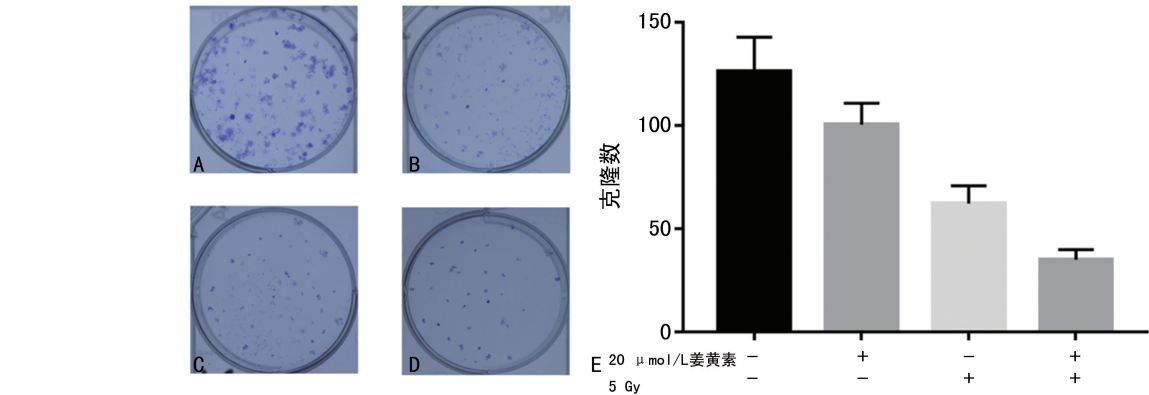


图 3 姜黄素对尿道瘢痕成纤维细胞的放疗增敏作用



A:对照组;B: $20\text{ }\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组;C:5 Gy 放疗组;D: $20\text{ }\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+5 Gy 放疗组;E:各组细胞克隆数比较。

图 4 姜黄素联合放疗对尿道瘢痕成纤维细胞克隆形成的影响

2.5 姜黄素联合放疗对尿道瘢痕成纤维细胞凋亡的影响

对照组、20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组、5 Gy 放疗组、20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+5 Gy 放疗组细胞凋亡比例分别为 $(6.54\pm1.01)\%$ 、 $(16.17\pm2.28)\%$ 、 $(12.88\pm2.06)\%$ 、 $(24.92\pm2.65)\%$ ，20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+5 Gy 放疗组细胞凋亡比例明显高于其他 3 组，差异有统计学意义 ($P<0.001$)，见图 6。

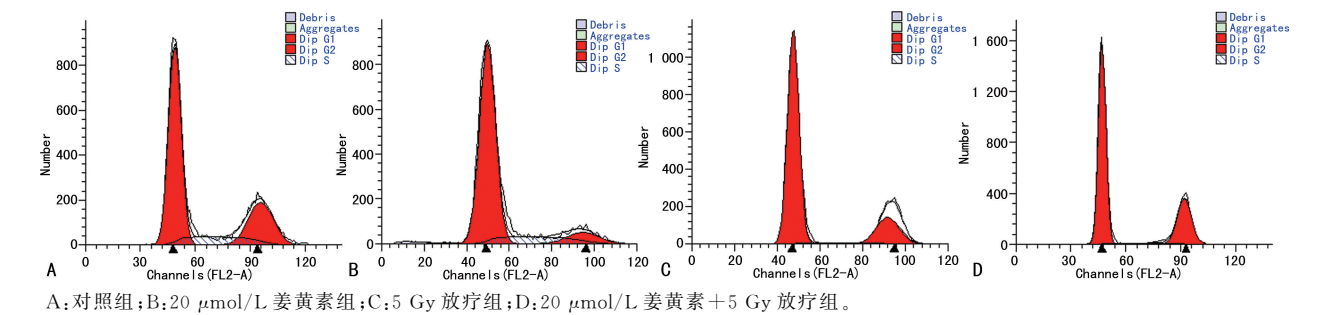


图 5 姜黄素联合放疗对尿道瘢痕成纤维细胞周期分布的影响

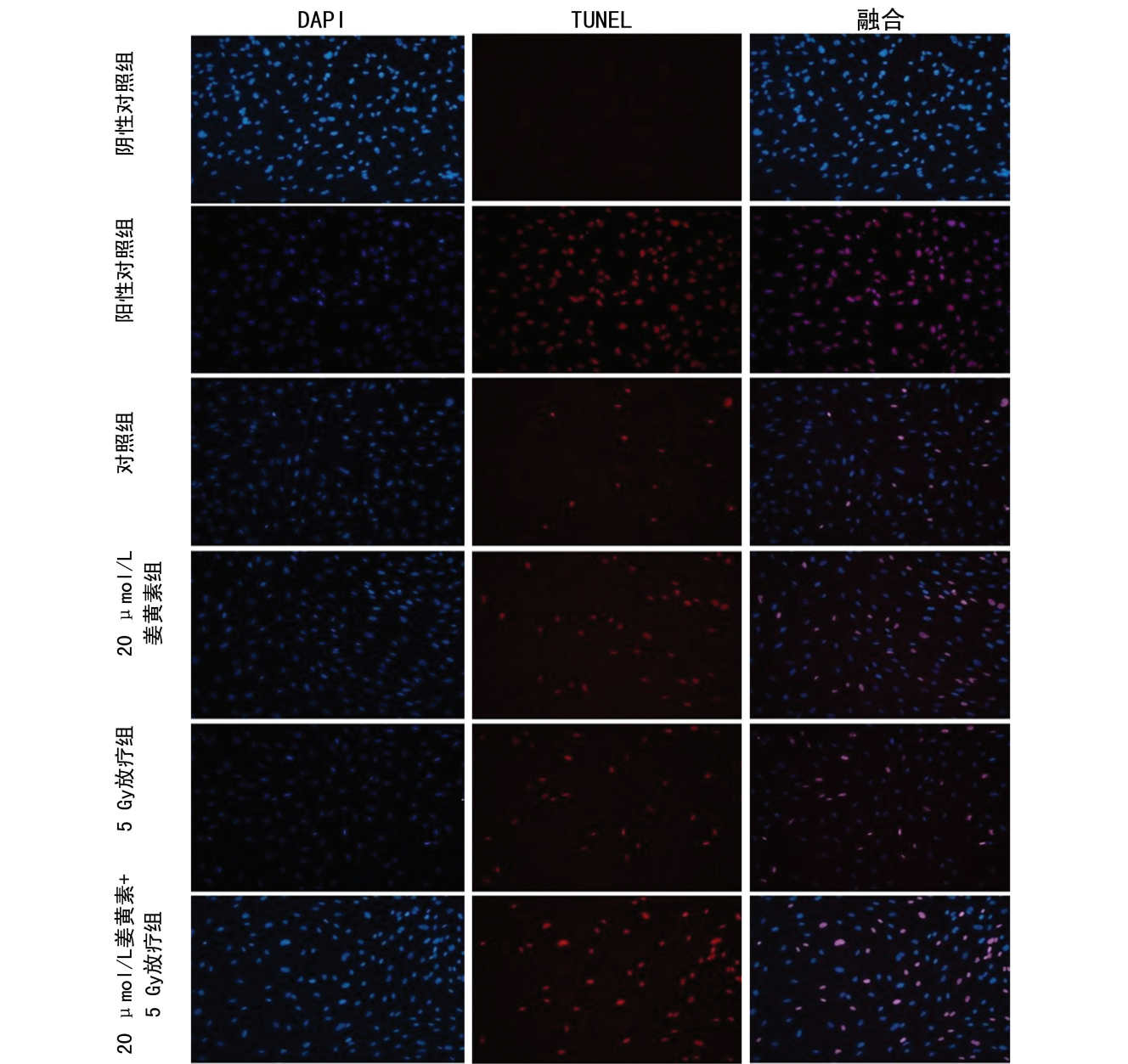
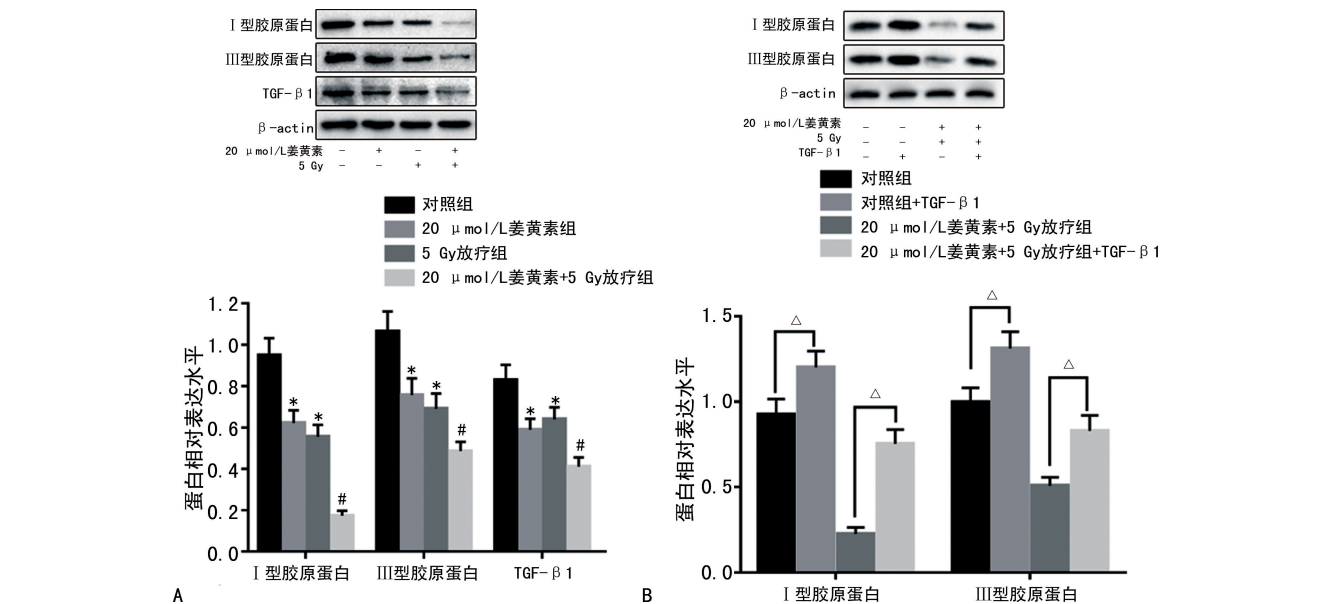


图 6 姜黄素联合放疗对尿道瘢痕成纤维细胞凋亡的影响($\times 200$)

2.6 姜黄素联合放疗对尿道瘢痕成纤维细胞 I 型、III 型胶原蛋白和 TGF- β 1 的影响

20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+5 Gy 放疗组细胞中 I 型、III 型胶原蛋白和 TGF- β 1 表达明显低于对照组 ($P<0.001$)，经 TGF- β 1 处理过的细胞 I 型及 III 型胶原蛋白合成增加 ($P<0.001$)，见图 7。



A:各组细胞中I型、Ⅲ型胶原蛋白和TGF-β1的表达;B:细胞经TGF-β1干预后I型及Ⅲ型胶原蛋白表达的变化;*: $P<0.05$,与对照组比较;#: $P<0.05$,与其他组比较;△: $P<0.05$ 。

图7 姜黄素联合放疗对尿道瘢痕成纤维细胞I型、Ⅲ型胶原蛋白和TGF-β1的影响

表1 各组尿道瘢痕成纤维细胞周期分布($\bar{x}\pm s$)

组别	细胞周期分布(%)		
	G0/G1期	S期	G2/M期
对照组	88.52±4.61	6.35±0.59	5.13±0.88
20 μmol/L 姜黄素组	78.62±3.89	12.49±1.05	8.89±1.26
5 Gy 放疗组	78.79±3.97	1.86±0.37	19.34±1.49
20 μmol/L 姜黄素+5 Gy 放疗组	66.46±3.11	3.71±0.78	29.83±1.96

3 讨 论

尿道狭窄的病因多样,创伤和医源性损伤已成为尿道狭窄最主要的原因。有研究表明,医源性尿道狭窄的比例已达45%^[8]。尿道狭窄已成为所有尿道和经尿道手术不得不面对的常见并发症。尿道狭窄目前的治疗方法,如尿道扩张、尿道内切开及开放手术等,均面临尿道狭窄再复发的问题,需多次手术治疗,往往使病变更加复杂化,治疗效果较差。因此,尿道狭窄需要新的治疗方法。

早在1906年,BEBEURMAN等就报道采用X射线能有效治疗皮肤瘢痕疙瘩。而到1976年,LEVY等^[9]术后应用放疗有效预防术后瘢痕的产生。进入21世纪,血管内介入放疗发展迅速,MALHOTRA等^[10]运用铱-192血管内放疗可明显降低冠状动脉支架植入术后再狭窄的发生率。基于这些研究,孙颖浩院士将腔内放疗应用于尿道狭窄的防治,并取得了满意的效果^[11]。国外也有多项研究取得了类似的效果^[12-13]。多数研究的总放射剂量为10~20 Gy,尽管这一剂量被认为不会影响正常组织愈合^[14],但仍有学者认为它可能存在导致尿道狭窄^[15]、尿道瘘^[16]甚至诱发肿瘤^[17]的潜在风险。因此,在不影响疗效的前提下尽量减少放射剂量是腔内放疗防治尿道狭窄的关键。放射增敏剂是一种化学或药物制剂,当与放疗同时应用时可以改变目标细胞对放射的反应性,从而增

加对目标细胞的杀伤效应,减少放射剂量。

姜黄素是一种从姜黄中分离出来的低分子质量多酚类化合物。随着对姜黄素研究的日益深入,已发现其具有抗炎、抗氧化、调脂、抗病毒、抗感染、抗肿瘤、抗凝、抗肝纤维化、抗动脉粥样硬化等广泛的药理活性,且毒性低、不良反应小^[18]。目前已有大量研究证实姜黄素在肝脏、肾脏、肺等器官中均具有明显的抗纤维化作用,主要通过促进成纤维细胞凋亡、自噬等实现^[19]。另一方面,许多研究者发现姜黄素可以阻滞肿瘤细胞的细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡,对于多种肿瘤具有放疗增敏作用,而对正常细胞则通过抗炎作用发挥其放疗保护作用^[20]。但姜黄素在尿道瘢痕导致的尿道狭窄中尚无相关研究。根据其抗纤维化作用及放疗增敏作用,笔者推测姜黄素可能对尿道瘢痕成纤维细胞也具有放疗增敏作用,能协同放疗抑制尿道瘢痕成纤维细胞的增殖。

在尿道瘢痕的形成过程中,成纤维细胞的过度增殖及胶原蛋白合成的异常增多是其主要病理改变,其中I型和Ⅲ型胶原蛋白是其主要胶原蛋白类型^[3]。在众多胶原蛋白合成的信号通路中,TGF-β1通路是其中最重要的一条。由于各种外界因素刺激导致的TGF-β1水平上升,活化TGF-β1/Smad通路,促进相关基因的转录及I型和Ⅲ型胶原蛋白的合成^[21]。因此,笔者推测姜黄素联合放疗可能通过抑制TGF-β1

通路来减少 I 型和 III 型胶原蛋白的合成。

本研究显示,在体外实验中姜黄素能作为放疗增敏剂,联合小剂量放疗抑制尿道瘢痕成纤维细胞的增殖,并通过 TGF- β 1 通路抑制 I 型及 III 型胶原蛋白的合成。这些实验结果表明,姜黄素联合放疗能抑制成纤维细胞的增殖及胶原蛋白的产生,可能对尿道瘢痕的形成具有一定的抑制作用,有望成为尿道狭窄防治的一种新方法。虽然体外实验已有初步结果,但还需要体内实验来验证其疗效,其作用的分子机制也有待进一步实验来探讨阐明。

参考文献

- [1] 孙颖浩,许传亮.尿道内切开或瘢痕电切术后腔内放疗治疗复发性尿道狭窄[J].中华泌尿外科杂志,2000,21(10):630-631.
- [2] 杜春,程永毅,孙羿,等.铱-192 腔内放疗预防尿道狭窄术后复发 65 例报告[J].现代泌尿外科杂志,2012,17(6):550-552.
- [3] TIAN Y, WAZIR R, YUE X, et al. Prevention of stricture recurrence following urethral endoscopic management: what do we have[J]. J Endourol, 2014, 28(5): 502-508.
- [4] LUMEN N, OOSTERLINCK W. Challenging non-traumatic posterior urethral strictures treated with urethroplasty: a preliminary report [J]. Int Braz J Urol, 2009, 35(4): 442-449.
- [5] MAHATO B, PRODHAN C, MANDAL S, et al. Evaluation of efficacy of curcumin along with lycopene and piperine in the management of oral submucous fibrosis[J]. Contemp Clin Dent, 2019, 10(3): 531-541.
- [6] 屈卫星,李晶,程永毅,等.人尿道狭窄组织的成纤维细胞中相关因子在 γ 射线作用前后表达研究[J].中国男科学杂志,2014,28(9):22-25.
- [7] 陈渴,张会波,武昌学.原代人尿道狭窄成纤维细胞的体外培养及鉴定[J].检验医学与临床,2019,16(9):1225-1227.
- [8] KUMANO Y, KAWAHARA T, MOCHIZUKI T, et al. Management of urethral stricture: high-pressure balloon dilation versus optical internal urethrotomy[J]. Low Urin Tract Symptoms, 2019, 11(2): 34-37.
- [9] LEVY D S, SALTER M M, ROTH R E. Post-operative irradiation in the prevention of keloids [J]. AJR Am J Roentgenol, 1976, 127(3): 509-510.
- [10] MALHOTRA S, TEIRSTEIN P S. The SCRIPPS trial—catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis[J]. J Invasive Cardiol, 2000, 12(6): 330-332.
- [11] SUN Y H, XU C L, GAO X, et al. Intraurethral brachytherapy for prevention of recurrent urethral stricture after internal urethrotomy or transurethral resection of scar[J]. J Endourol, 2001, 15(8): 859-861.
- [12] OLSCHESKI T, KROPFL D, SEEGENSCHMIEDT M H. Endourethral brachytherapy for prevention of recurrent urethral stricture following internal urethrotomy—first clinical experiences and results [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(5): 1400-1404.
- [13] KROPFL D, OLSCHESKI T, SEEGENSCHMIEDT M H. Endourethral brachytherapy for the prevention of recurrent strictures following internal urethrotomy [J]. Urologe A, 2004, 43(10): 1254-1261.
- [14] YANG X, SHAO Y, YU W, et al. A novel radiotherapy approach for keloids with intrabeam [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 4693528.
- [15] HOFER M D, GONZALEZ C M. Management of radiation-induced urethral strictures [J]. Transl Androl Urol, 2015, 4(1): 66-71.
- [16] SHAPIRO D D, GOODSPEED D C, BUSHMAN W. Urosymphyseal fistulas resulting from endoscopic treatment of radiation-induced posterior urethral strictures [J]. Urology, 2018, 114: 207-211.
- [17] AMAJOUZ Z, VERTONGEN A S, WEYTENS R, et al. Radiation induced angiosarcoma of the breast: case series and review of the literature [J]. Facts Views Vis Obgyn, 2018, 10(4): 215-220.
- [18] SLIKA L, PATRA D. Traditional uses, therapeutic effects and recent advances of curcumin: a mini-review [J]. Mini Rev Med Chem, 2020, 20(12): 1072-1082.
- [19] SUN C B, YING Y, WU Q Y, et al. The main active components of curcuma zedoaria reduces collagen deposition in human lung fibroblast via autophagy [J]. Mol Immunol, 2020, 124: 109-116.
- [20] SAK K. Radiosensitizing potential of curcumin in different cancer models [J]. Nutr Cancer, 2020, 72(8): 1276-1289.
- [21] CUI J, LI Z, JIN C, et al. Knockdown of fibronectin extra domain B suppresses TGF- β -mediated cell proliferation and collagen deposition in keloid fibroblasts via AKT/ERK signaling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 526(4): 1131-1137.