

姜黄素联合雷公藤红素体内外抗胃癌作用评价

苗金钰^{1,2}，余君¹，张玉磊¹，孙万森^{1,2*}

(1. 西安交通大学校医院，陕西 西安 710049；2. 西安交通大学第二附属医院中医科，陕西 西安 710004)

摘要：目的 评价姜黄素联合雷公藤红素体内外抗胃癌作用及联用优势。方法 CCK-8 法和流式细胞仪法检测姜黄素、雷公藤红素、姜黄素+雷公藤红素对人胃癌细胞 BGC823 细胞增殖的抑制及诱导凋亡作用；建立裸鼠 BGC823 细胞胃癌皮下移植模型，评价姜黄素、雷公藤红素、姜黄素+雷公藤红素给药后的抑瘤率、安全性及荷瘤裸鼠生存时间等指标。结果 姜黄素、雷公藤红素、姜黄素+雷公藤红素均可抑制 BGC823 细胞增殖， IC_{50} 分别为 (57.47 ± 5.22) 、 (2.11 ± 0.07) 、 $(0.22 \pm 0.01) \mu\text{mol/L}$ 。姜黄素+雷公藤红素 $(10 \mu\text{mol/L} + 2 \mu\text{mol/L})$ 可以诱导 $(73.07 \pm 3.82)\%$ 的 BGC823 细胞凋亡。姜黄素+雷公藤红素联合灌胃给药对 BGC823 细胞荷瘤裸鼠的抑瘤率为 $(64.87 \pm 4.16)\%$ 、中位生存时间为 50.5 d，对体质量、肝指数和脾指数无显著毒副作用，血清中 TNF- α 和 IL-6 的水平显著升高。结论 姜黄素联合雷公藤红素在体内和体外均有显著协同抗胃癌作用。

关键词：姜黄素；雷公藤红素；抗胃癌；联合治疗

中图分类号：R285.5

文献标志码：A

文章编号：1001-1528(2018)03-0549-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.03.008

In vitro and in vivo anti-tumor effects of a combination therapy of curcumin and celastrol to gastric cancer

MIAO Jin-yu^{1,2}，SHE Jun¹，ZHANG Yu-lei¹，SUN Wan-sen^{1,2*}

(1. School Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, The Second Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

ABSTRACT: AIM To evaluate anti-gastric cancer effects and benefits of the combination therapy of celastrol and curcumin *in vitro* and *in vivo*. **METHODS** Curcumin, celastrol and curcumin + celastrol applied to BGC823 gastric cancer cells had their impact on the cells growth and apoptosis *in vitro* checked by CCK-8 assay and flow cytometry of AnnexinV-FITC/PI; and their *in vivo* anti-tumor effect, systemic toxicity, and influence to the survival time evaluated by using BGC823-bearing gastric tumor mouse models induced by subcutaneous implantation.

RESULTS IC_{50} of curcumin, celastrol and curcumin + celastrol on BGC823 cell were found to be at (57.47 ± 5.22) , (2.11 ± 0.07) and $(0.22 \pm 0.01) \mu\text{mol/L}$, respectively. Curcumin + celastrol achieved a most optimal BGC823 cell apoptosis rate of $(73.07 \pm 3.82)\%$ at concentrations of $(10 \mu\text{mol/L} + 2 \mu\text{mol/L})$; and they left a positive impact on the BGC823 gastric tumor-bearing mice, given a $(64.87 \pm 4.16)\%$ inhibitory rate, and a 50.5-day median survival time. Additionally, the combination therapy demonstrated its less side effects in terms of the body weight, spleen and liver of the nude mice, and significantly improved serum concentrations of TNF- α and IL-6.

CONCLUSION Combination of curcumin and celastrol shows significantly synergistic anti-gastric cancer effects *in vitro* and *in vivo*.

KEY WORDS: curcumin; celastrol; anti-gastric cancer; combination therapy

收稿日期：2017-07-13

作者简介：苗金钰（1985—），女，硕士，主治医师，从事中西医结合消化病的治疗研究。Tel: 15809228492, E-mail: 809585222@qq.com

*通信作者：孙万森（1961—），男，硕士，教授，从事消化道肿瘤等重大疾病的中西医结合基础和临床实验研究。Tel: 13572535984, E-mail: sunwansen41@163.com

胃癌是发生于消化道的三大恶性肿瘤之一，胃癌发病率在所有恶性肿瘤中排名第四位，死亡率占据第二位。我国是胃癌高发区，每年新发病例约为40万例，占全球总发病例数的42%^[1]。胃癌以手术切除结合化疗的治疗方案能够延长胃癌患者的生存期，但是患者的复发和转移率高达80%，5年生存率仅为30%~40%，较保守治疗方案没有显著改善。因此，如何根据肿瘤细胞特性建立一种高效低毒的联合给药方案显得尤为重要。

雷公藤红素（celastrol）主要来源于雷公藤根皮，属于醌甲基三萜类，是具有广泛药理活性的天然活性产物之一。近来随着雷公藤红素抗癌活性及机制的明确^[2-3]，其在肿瘤治疗中的作用受到广泛关注^[4]。雷公藤红素具有较高的抗肿瘤活性，诱发癌细胞凋亡的有效率高达65%~93%，甚至高于紫杉醇^[5]，尽管它活性好，但其毒性较大且溶解度较低，因而提高其药理活性并降低其毒性是其研究的重要方向。姜黄素（curcumin）是来源于姜黄根茎的一种多酚物质，其抗肿瘤作用具广谱性和多靶点，美国已将其列入第三代防癌药进行研究^[6]。其次，姜黄素能够联合化疗药物，增强抗肿瘤疗效^[7]，并且能够逆转耐药^[8]。因此，本课题拟通过本实验系统研究姜黄素与雷公藤红素联合治疗胃癌的优势，为两种或多种抗肿瘤中药单体联合治疗提供翔实的实验数据和前期探索。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药物与试剂 姜黄素（上海国药试剂有限公司，批号F20100506）；雷公藤红素（纯度>98%，美国sigma公司，批号34157-83-0）；RPMI1640培养液（美国GIBCO公司）；胎牛血清（美国GIBCO公司）；胰酶（美国Sigma公司）；CCK-8（美国SunShine公司）；TNF- α 和IL-6 ELISA试剂盒（上海朗顿生物技术有限公司）。

1.1.2 实验动物 4周龄BALB/c（nu/nu）裸鼠，雄性，体质量18~22g。购于上海斯莱克实验动物有限责任公司[生产许可证号：SCXK（沪）200720005]；饲养于恒温恒湿（25℃，45%）SPF级饲养室。

1.1.3 实验细胞人胃癌BGC823细胞株购自于协和细胞库。

1.1.4 仪器 Mettler AL204十万分之一天平（上海梅特勒-托利多仪器有限公司）；CO₂细胞培养箱（美国Thermo Forma公司）；ZEISS倒置显微镜

（德国蔡司集团）；全自动酶标仪（美国Thermo公司）；流式细胞仪（美国Becton Dickinson公司）；低温超速离心机（美国Beckman公司）。

1.1.5 药物配制 体外用药物，首先在含血清RPMI 1640培养液中加入吐温-80，使吐温-80质量分数为0.1%，混合均匀，作为溶剂用于配制各给药溶液。姜黄素配制为0.1、1、10、50、100、200 μmol/L系列浓度；雷公藤红素配制为0.1、0.5、1、2、5、10、20 μmol/L系列浓度；联合用药组姜黄素+雷公藤红素浓度设定为（0.05+0.01）、（0.5+0.1）、（2.5+0.5）、（5+1）、（10+2）、（25+5）、（50+10） μmol/L。对照组给予含有吐温-80的RPMI 1640培养液。体内用药，用含0.1%吐温-80的生理盐水作为溶解介质，雷公藤红素配制为0.8 mg/mL贮备液，姜黄素配制为4 mg/mL贮备液，姜黄素+雷公藤红素配制为（0.8 mg/ml雷公藤红素+4 mg/ml姜黄素），以20 g体质量给药0.2 mL为度。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 人胃癌BGC823细胞株置于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液中，在37℃、5%CO₂的饱和湿度孵育箱中静置培养。每24~48 h换液1次，待细胞覆盖率达到80%左右时胰酶消化，传代。

1.2.2 CCK-8法测定药物的抗肿瘤作用 分别收集对数生长期的BGC823细胞，用0.25%胰酶消化，调整细胞数 5×10^3 mL⁻¹，以每孔100 μL接种于96孔板，37℃、5%CO₂培养箱中培养24 h后，吸弃孔内原培养液，分别加入含不同浓度姜黄素、雷公藤红素、姜黄素+雷公藤红素（5/1，质量比，浓度以雷公藤红素计算）的培养基，每孔100 μL，每个浓度设6个复孔，继续培养48 h后，每孔加入20 μL CCK-8，孵育4 h后，采用多功能酶标仪检测490 nm处吸光度。计算细胞的存活率和IC₅₀，细胞存活率（%）=给药组吸光度/对照组吸光度×100%。为确保各治疗组无明显不溶物析出，本研究均在溶解介质中提前加入0.1%的吐温80。

1.2.3 流式细胞仪法（AnnexinV-FITC/PI双染法）检测药物诱导细胞凋亡作用 收集对数生长期BGC823细胞，离心后计数，调整细胞数 1×10^5 mL，以每孔2 mL分别接种于6孔板，在37℃、5%CO₂培养箱中孵育24 h后取出培养板，吸弃孔内原培养液，分别加入含姜黄素（10 μmol/L）、雷

公藤红素 (2 $\mu\text{mol/L}$)、雷公藤红素 + 姜黄素 (2 $\mu\text{mol/L}$ + 10 $\mu\text{mol/L}$) 的不完全培养基, 每孔 2 mL, 每个药物组设 4 个复孔, 空白对照组加入不完全培养基。移入培养箱继续培养 12 h 后, 用冰 PBS 洗涤 3 次, 每孔加入 1 mL 胰酶消化后离心收集细胞, 加入含 10% FBS 的 PBS 终止消化、重悬、细胞计数, 保证每组细胞数大于 1×10^6 个。细胞悬液离心后加入 200 μL 结合缓冲液再次重悬, 加入 190 μL Annexin V-FITC 液和 10 μL PI 溶液轻轻混匀, 避光孵育 15 ~ 30 min 后, 立即用流式细胞仪定量凋亡细胞数量。

1.2.4 体内抗肿瘤活性考察^[9] 取对数生长期 BGC823 细胞, 消化、计数、制备成浓度为 2×10^7 mL 的单细胞悬液。BALB/c (nu/nu) 裸鼠臀部右侧皮下注射 0.2 mL 单细胞悬液。将 64 只接种小鼠随机分成 4 组: 模型组、雷公藤红素组、姜黄素组、姜黄素 + 雷公藤红素组, 每组 16 只 (每组以肿瘤体积大小随机选取 8 只记录死亡情况、绘制生存曲线, 其余 8 只用于给药治疗期间的各指标检查)。待裸鼠平均肿瘤体积长至 $60 \sim 80 \text{ mm}^3$ 时给药, 模型组每天灌胃含 0.1% 吐温-80 的生理盐水 0.2 mL (以 20 g 体质量计); 雷公藤红素组每天灌胃 8 mg/kg 体质量, 姜黄素组每天灌胃 40 mg/kg^[10], 姜黄素 + 雷公藤红素组每天灌胃 (8 mg 雷公藤红素 + 40 mg 姜黄素) / kg, 各给药组以 20 g 体质量计给药 0.2 mL, 每天给药 1 次, 连续给药 4 周。给药期间每天称重, 并测量瘤体的长径和短径, 根据公式计算瘤体积: 肿瘤体积 (cm^3) = 长径 (cm) \times 短径² (cm^2) / 2。给药结束 3 d 后, 眼球取血, 3 000 r/min 离心 5 min 制备血清, 根据相关试剂盒说明书检测血清中 TNF- α 及 IL-6 水平^[11]。动物断颈处死后, 剥离肿瘤组织、肝脏和脾脏, 分别称重, 计算肿瘤抑制率、肿瘤指数、肝指数及脾指数。相关计算公式如下: 抑瘤率 (%) = (模型组肿瘤指数 - 给药组肿瘤指数) / 模型组肿瘤指数 \times 100%; 肿瘤指数 = 瘤重 (mg) / 体质量 (g); 肝指数 = 肝重 (mg) / 体质量 (g); 脾指数 = 脾重 (mg) / 体质量 (g)。

1.2.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理, 计量实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示显著性差异, $P < 0.01$ 表示极显著性差异。

2 结果

2.1 对 BGC823 细胞增殖活性的影响 姜黄素、

雷公藤红素、姜黄素 + 雷公藤红素均能抑制胃癌 BGC823 细胞的活性, 且呈明显的剂量依赖性。雷公藤红素抑制 BGC823 细胞增殖的半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 $(2.11 \pm 0.07) \mu\text{mol/L}$, 姜黄素 IC_{50} 为 $(57.47 \pm 5.22) \mu\text{mol/L}$, 姜黄素 + 雷公藤红素组的 IC_{50} 以雷公藤红素和姜黄素计算分别为 $(0.22 \pm 0.01) \mu\text{mol/L}$ 和 $(1.17 \pm 0.09) \mu\text{mol/L}$, 与两个单药组相比有极显著性差异, 表明两药联合应用对 BGC823 细胞的抑制作用显著强于两药单独应用。

2.2 对细胞凋亡指数的影响 根据表 1 中各组凋亡率结果, 姜黄素、雷公藤红素、姜黄素 + 雷公藤红素组均能诱导 BGC-823 细胞凋亡 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与雷公藤红素组和姜黄素组比较, 姜黄素 + 雷公藤红素组诱导 BCG-823 细胞凋亡作用显著增强 ($P < 0.01$), 诱导胃癌细胞凋亡的作用增强, 具有显著性差异 ($P < 0.05$)。表明两药联合应用诱导胃癌 BGC-823 细胞的凋亡作用强于两药单独应用。

表 1 姜黄素、雷公藤红素、姜黄素 + 雷公藤红素促 BGC-823 细胞凋亡 ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

Tab. 1 BGC-823 cell apoptosis induced by curcumin, celastrol, curcumin + celastrol ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

组别	剂量/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	凋亡率%
空白对照	-	2.06 ± 0.09
雷公藤红素	2	$9.25 \pm 0.13^{**\#}$
姜黄素	10	$38.87 \pm 1.08^{***\#}$
姜黄素 + 雷公藤红素	10 + 2	$73.07 \pm 3.82^{**}$

注: 各给药组分别与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 姜黄素组和雷公藤红素组分别与姜黄素 + 雷公藤红素联合给药组比较, # $P < 0.01$

2.3 对荷瘤裸鼠肿瘤体积、体质量、瘤重及生存期的影响 荷瘤裸鼠肿瘤体积长至 $60 \sim 80 \text{ mm}^3$ 后, 进行 28 天的预设剂量灌胃给药治疗。肿瘤体积变化情况见表 2, 给药各组肿瘤增长趋势均较模型组缓慢, 并具有显著性差异 ($P < 0.01$), 提示雷公藤红素、姜黄素、姜黄素 + 雷公藤红素组均具有抑制肿瘤生长的作用。姜黄素 + 雷公藤红素组的肿瘤抑制作用均强于雷公藤红素、姜黄素单用组, 呈显著性差异 ($P < 0.01$)。裸鼠体质量的变化情况见表 2, 结果显示给药组同生理盐水组均没有显著性变化 ($P > 0.05$), 表明雷公藤红素组、姜黄素组、姜黄素 + 雷公藤红素组对体重无明显毒副作用。各治疗组在最后一次给药后 72 h 剥离肿瘤组织并称重, 结果如表 2 所示, 联合组的瘤重显著低于给单药治疗组, 进一步提示两药联合应用抗肿瘤作用强于单药应用。

治疗后裸鼠中位生存时间见表2,结果显示给药组生存时间较模型组均有所延长,表明雷公藤红素组、姜黄素组、姜黄素+雷公藤红素组均具有延

表2 姜黄素、雷公藤红素、姜黄素+雷公藤红素对BGC-823荷瘤裸鼠肿瘤体积、体质量、瘤重及生存期的影响($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Tab. 2 Effects of curcumin, celastrol, curcumin + celastrol on tumor volume, body weight, tumor weight, survival period of BGC-823 tumor-bearing nude mice ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	体质量/g	肿瘤体积/cm ³	瘤重/g	中位生存期/d
模型组	—	16.35 ± 0.34	2.50 ± 0.07	2.55 ± 0.15	27.0
雷公藤红素组	8	18.55 ± 0.30 **	0.99 ± 0.08 **	1.47 ± 0.16 **	40.5 **
姜黄素组	40	18.34 ± 0.47 **	1.59 ± 0.11 **	1.91 ± 0.32 **	36.5 **
姜黄素+雷公藤红素组	40+8	19.01 ± 0.45 **#	0.53 ± 0.04 **#	0.83 ± 0.07 **#	50.5 ***#

注:与模型组比较, ** $P < 0.01$;与姜黄素、雷公藤红素组比较, **# $P < 0.01$

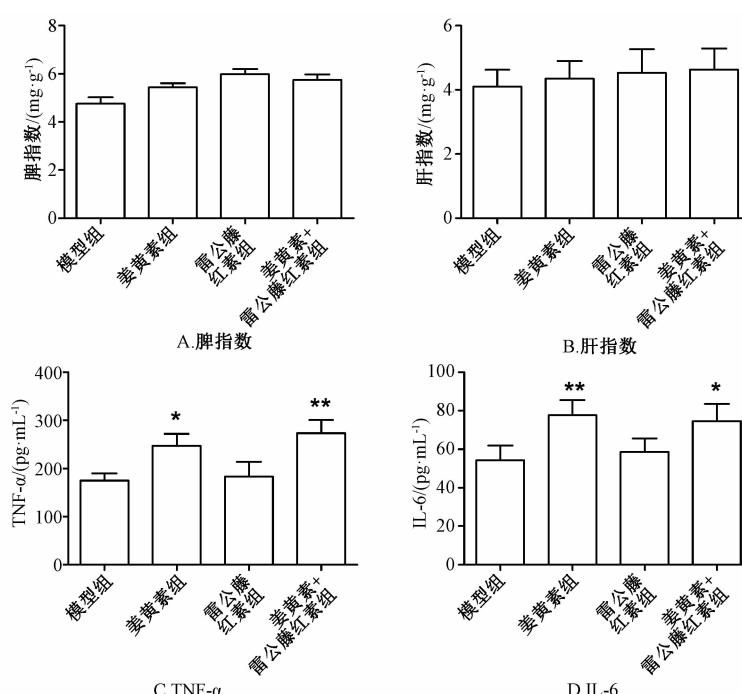
2.4 不同给药组抑瘤率比较 3个给药组肿瘤重量均比对照组比显著性降低,表明姜黄素组、雷公藤红素组、姜黄素+雷公藤红素组均具有抑制肿瘤生长的作用。经计算,姜黄素组、雷公藤红素组、姜黄素+雷公藤红素组的抑瘤率分别为(33.22 ± 2.85)%、(34.90 ± 2.63)%和(64.87 ± 4.16)%。与姜黄素组和雷公藤红素组相比,姜黄素+雷公藤红素组抑瘤率分别提高了1.95和1.86倍,表明两药联合应用有明显的协同抗肿瘤作用。

2.5 对荷瘤裸鼠肝、脾指数及血清中TNF- α 和

长生存时间的作用。其中,经姜黄素+雷公藤红素组治疗后,荷瘤小鼠的中位生存时间为50 d,显著长于单药组,体现出两药联用的合理性和有效性。

表2 姜黄素、雷公藤红素、姜黄素+雷公藤红素对BGC-823荷瘤裸鼠肿瘤体积、体质量、瘤重及生存期的影响($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

IL-6水平的影响 与生理盐水组比,姜黄素、雷公藤红素、姜黄素雷公藤红素组对荷瘤裸鼠脏器指数包括肝指数及脾指数均无显著性影响($P > 0.05$,图1A、B)。雷公藤红素组对TNF- α 和IL-6含有量无显著性影响。尽管未出现文献报道的免疫抑制现象,但是姜黄素和姜黄素+雷公藤红素组均能显著升高血清中两细胞因子水平($P < 0.05$),提示具有潜在的增强机体的免疫功能,姜黄素可能有促雷公藤红素“增效减毒”的作用。见图1。



注:与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

图1 姜黄素、雷公藤红素、姜黄素+雷公藤红素对BGC823细胞荷瘤裸鼠脾指数、肝指数、TNF- α 、IL-6的影响($n=8$)

Fig. 1 Effects of curcumin, celastrol, curcumin + celastrol on spleen index, liver index, TNF- α , IL-6 of BGC823 tumor-bearing nude mice ($n=8$)

3 讨论

姜黄素来源于日常膳食食物，本身无毒，大量研究发现，姜黄素既具有体内外抗肿瘤活性^[12]，又能协同化疗药物增加抗癌效果^[13]。雷公藤红素是一种广谱的抗肿瘤天然成分，但毒性较大，尚未出现可实际应用的市售制剂^[14]。本研究结果表明姜黄素、雷公藤红素、姜黄素+雷公藤红素均能有效抑制人胃癌 BGC-823 细胞生长并诱导其凋亡，并且雷公藤红素与姜黄素联合应用抑制 BGC-823 细胞生长及诱导细胞凋亡作用显著优于两药单用。其机制可能与雷公藤红素通过抑制 p27 的表达导致 BGC-823 细胞发生 G₂/M 期阻滞，由此诱导细胞凋亡^[15]；姜黄素同样能够使 BGC-823 细胞阻滞于 G₂/M 期，并呈现时间-剂量依赖性^[16]。因此，两药物联合作用于 BGC 细胞可能具有周期阻滞叠加作用而导致细胞增殖抑制作用增强。

本研究成功建立了裸鼠 BGC-823 胃癌皮下移植模型，结合以往文献以及体外实验给药剂量，验证体外实验的抗肿瘤结果能否较好地反映于动物水平，采用两药联用进行体内抗肿瘤考察，结果与体外结果趋势基本一致。两药联合应用抑瘤率为 (64.87 ± 4.16)%，中位生存时间为 50 d，说明联合用药能够显著抑制肿瘤生长，延长荷瘤裸鼠的生存时间，从有效性上验证了联合治疗的优势。以往文献报道雷公藤红素有免疫抑制的毒副作用，当其与姜黄素联用时，能够显著升高荷瘤小鼠血清中细胞因子 TNF-α 和 IL-6 的水平。TNF-α 含有量升高表明受侵袭组织的生理功能以及机体免疫调节获得改善；IL-6 可以促进 B 细胞分化并分泌免疫球蛋白，其表达促进机体免疫功能改善。结合肝脾指数和体质量结果，联合给药可一定程度地改善模型动物免疫缺陷，从安全性上进一步证实了其合理性和科学性。

综上，本研究提出了一种有效的姜黄素和雷公藤红素联用的方案，为中药多组分协同治疗胃癌提供了一种新的思路和策略。

参考文献：

- [1] 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(4): 408-415.
- [2] Yang H, Chen D, Cui Q C, et al. Celastrol, a triterpene extracted from the Chinese "Thunder of God Vine", is a potent proteasome inhibitor and suppresses human prostate cancer growth in nude mice [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (9): 4758-4765.
- [3] 陈铭祥, 冯玉静, 王定勇, 等. 雷公藤红素的研究进展 [J]. 中成药, 2010, 32(3): 473-476.
- [4] 吴丹, 寇芳, 昌春明, 等. 雷公藤红素抗癌作用的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19 (11): 356-361.
- [5] 徐铮奎. 开发雷公藤单体成分新药市场前景广阔 [J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(10): A130-A132.
- [6] 尹川, 唐世孝. 姜黄素抗胃癌机制研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2014, 34(1): 39-41, 55.
- [7] 刘骥, 徐云丹, 赵刚. 姜黄素与 5-FU 联用对胃癌 MGC-803 细胞的生长抑制与凋亡诱导作用的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(6): 1203-1209.
- [8] Yu L L, Wu J G, Dai N, et al. Curcumin reverses chemoresistance of human gastric cancer cells by downregulating the NF-κB transcription factor [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26 (5): 1197-1203.
- [9] Wu Y L, Xia L J, Li J Y, et al. CecropinXJ inhibits the proliferation of human gastric cancer BGC823 cells and induces cell death *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46 (5): 2181-2193.
- [10] 郭立达, 薛佳伟, 梁开跃, 等. 姜黄素联合奥沙利铂对人结肠癌 LoVo 细胞裸鼠移植瘤的抗癌作用研究 [J]. 中草药, 2013, 44(16): 2261-2266.
- [11] 张琴芬, 任慕兰, 赵维英, 等. 红参中人参皂苷联合雷公藤红素体内外抗卵巢癌作用评价 [J]. 中成药, 2017, 39(1): 170-175.
- [12] Sun Q, Zhang W, Guo Y, et al. Curcumin inhibits cell growth and induces cell apoptosis through upregulation of miR-33b in gastric cancer [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37 (10): 13177-13184.
- [13] Zhou X, Wang W, Li P, et al. Curcumin enhances the effects of 5-Fluorouracil and Oxaliplatin in inducing gastric cancer cell apoptosis both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Res*, 2016, 23 (1-2): 29-34.
- [14] Wang C Z, Xie J T, Fishbein A, et al. Antiproliferative effects of different plant parts of Panax notoginseng on SW480 human colorectal cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2009, 23 (1): 6-13.
- [15] Min S, Jun Y, Zheng Y L, et al. Celastrol induces cell cycle arrest by MicroRNA-21-mTOR-mediated inhibition p27 protein degradation in gastric cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15 (101): 1-9.
- [16] 周蕾, 俞岚, 于东红, 等. 姜黄素对人胃癌 BGC-823 细胞体外生长的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2012, 37 (5): 509-511, 515.