

2010, 316(12):1985-1993.

- [17] Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(4): 207-214.
- [18] Stasinopoulos I, O'Brien DR, Bhujwalla ZM. Inflammation, but not hypoxia, mediated HIF-1 $\alpha$  activation depends on COX-2. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(1):31-35.
- [19] Zhang YF, Ruan LH, Zhao XQ. Effects of COX-2 inhibitor celecoxib on expressions of VEGF, b-FGF and TGF- $\beta$  mRNA in acute leukemia cells. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2012, 20(5): 1086-1089.
- [20] Chen J, Ran Y, Hong C, et al. Anti-cancer effects of celecoxib on nasopharyngeal carcinoma HNE-1 cells expressing COX-2 oncoprotein. *Cytotechnology*, 2010, 62(5):431-438.
- [21] Markosvan N, Chen EP, Ndong VN, et al. Deletion of cyclooxygenase-2 in mouse mammary epithelial cells delays breast cancer onset through augmentation of type 1 immune responses in tumors. *Carcinogenesis*, 2011, 32(10):1441-1449.

- [22] Hunter NR, Valdecanas D, Liao Z, et al. Mitigation and treatment of radiation-induced thoracic injury with a cyclooxygenase-2 inhibitor, Celecoxib. *Int J Oncol Biol Phys*, 2013, 85(2):472-476.
- [23] Khayyal MT, El-Ghazaly MA, El-Hazek RM, et al. The effects of celecoxib, a COX-2 selective inhibitor, on acute inflammation induced in irradiated rats. *Inflammopharmacology*, 2009, 17(5): 255-266.
- [24] Yang HJ, Youn H, Seong KM, et al. Psoralidin, a dual inhibitor of COX-2 and 5-LOX, regulates ionizing radiation (IR)-induced pulmonary inflammation. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(5):524-534.
- [25] Chai Y, Calaf GM, Zhou H, et al. Radiation induced COX-2 expression and mutagenesis at non-targeted lung tissues of gpt delta transgenic mice. *Br J Cancer*, 2013, 108(1):91-98.
- [26] Hofer M, Pospisil M, Hoferova Z, et al. Stimulatory action of cyclooxygenase inhibitors on hematopoiesis; a Review. *Molecules*, 2012, 17(5):5615-5625.

(收稿日期:2013-06-08 修回日期:2013-07-10)

· 综述 ·

## 姜黄素抗肿瘤作用机制

韩金荣 张林西

**【摘要】** 姜黄素可通过外在的死亡受体途径来诱导人类软骨肉瘤细胞的凋亡,诱导细胞周期阻滞抑制人肺癌细胞的增殖,通过阻断肿瘤细胞的多种生长信号传导通路来抑制胆管癌细胞的增殖并诱导其凋亡,通过减少血管内皮生长因子的表达来抑制艾氏腹腔积液癌细胞的血管形成,通过调节肿瘤细胞黏附分子的表达来抑制乳腺癌细胞的游动性和侵袭力,还可以通过调节多药耐药相关基因的表达来增加化疗药物对癌细胞的敏感性。姜黄素的应用为肿瘤治疗开辟了新的途径。

**【关键词】** 肿瘤; 细胞凋亡; 姜黄素

**Effect and mechanism of curcumin on antitumor** HAN Jin-rong, ZHANG Lin-xi. *Life Science Research Center, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China*

Corresponding author: ZHANG Lin-xi, E-mail: zlxwxi@163.com

**【Abstract】** Curcumin can induce cell apoptosis in human chondrosarcoma cells through extrinsic death receptor pathway, inhibit proliferation of lung cancer cells by inducing cell cycle arrest, and can suppress proliferation and induce apoptosis in cholangiocarcinoma cells through blocking multiple signaling pathways, suppress the formation of tumor blood vessels by reducing the expression of vascular endothelial growth factor in Ehrlich ascites cancer cells, inhibit breast cancer cell motility and invasiveness by regulating the expression of adhesion molecules and increase the sensitivity of chemotherapy drugs to cancer cells by regulating the expression of multidrug resistance related genes. Curcumin has explored new approaches for the treatment of tumor.

**【Key words】** Neoplasmas; Apoptosis; Curcumin

姜黄素是最早由 Vogel 和 Pelletier 从草本植物姜黄的根茎中分离得到的一种酚类天然药物,因其抗肿瘤谱广,不良反应小,美国国立肿瘤研究所已将其列为第 3 代肿瘤化学预防药物<sup>[1]</sup>。其抗肿瘤的作用机制主要是诱导细胞凋亡,诱导细胞周期阻滞,阻断肿瘤细胞的生长信号传导通路,抑制肿瘤血管生成,抑制黏附分子的表达,增加化疗药物对癌细胞的敏感性等 6 个方面。

### 1 诱导细胞凋亡

近年大量研究表明,姜黄素可诱导多种肿瘤细胞凋亡。在大多数细胞,姜黄素可通过内源性途径(也称线粒体途径)和外源性途径(又称死亡受体途径)来诱导细胞凋亡。

Lee 等<sup>[2]</sup>研究发现,姜黄素通过上调 Fas、Fas 配体(FasL)等外在的死亡受体途径诱导体外培养的人类软骨肉瘤细胞 JJ012 和 SW1353 的凋亡。胡辉等<sup>[3]</sup>对人肝癌 SMMC-7721 细胞进行培养,在体外观察姜黄素对肝癌细胞的影响,进行细胞内过氧化氢测定、细胞亚二倍体凋亡峰测定、线粒体膜电位检测。结果表明,姜黄素呈时间依赖性损伤细胞线粒体,诱导细胞凋亡。

### 2 诱导细胞周期阻滞

在细胞周期中,肿瘤抑制蛋白 P53 的调节功能主要体现在 G<sub>1</sub> 和 G<sub>2</sub>-M 期校正点的检测,与转录激活作用密切相关,控制着细胞周期的生长和停滞<sup>[4,6]</sup>。研究发现姜黄素可减少体外培养的人肺癌 A549 的单克隆形成数、使细胞阻滞在 S 期、抑制细胞增殖,作用机制可能与上调 p53 和 p21 基因的表达水平,下调增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)和真核起始因子 4E(eukaryotic initiation factor 4E, eIF4E)基因的表达水平,启动 p53/p21/PCNA/eIF4E 信号通路的级联过程有关。野生型 p53 是调节细胞周期的重要抑癌基因,能调控 p21、生长抑制及 DNA 损伤诱导基因、鼠双微体 2 基因等基因的表达,在细胞增殖中起核心作用。p21 基因是 p53 的下游基因,其编码的 P21<sup>Cip/Waf1</sup> 蛋白是一种具有广泛激酶抑制活性的细胞周期抑制蛋白,可与细胞周期蛋白(cyclin)D、cyclin E、细胞周期蛋白依赖性激酶 2 等结合发挥抑制作用,阻滞细胞周期。PCNA 是细胞 DNA 合成所必需的一种蛋白质,可与 p21 结合影响 DNA 的合成,其表达水平可直接反映肿瘤细胞的增殖程度。eIF4E 是真核细胞翻译起始和调控的核心成分,可特异性地与 mRNA 5' 端结合。正常情况下,细胞中的 eIF4E 水平相对较低,在蛋白翻译起始过程中起限定作用,研究证实 eIF4E 基因在包括肺癌在内的大多

数肿瘤中存在过表达<sup>[7]</sup>。

### 3 阻断肿瘤细胞的生长信号传导通路

姜黄素可以通过调控多种生长信号通路来达到抗肿瘤的目的。Prakobwong 等<sup>[8]</sup>从 3 种胆管癌细胞株 KKU100、KKU-M156 和 KKU-M213 中选出 KKU-M156 作为研究对象进行体外培养,通过检测多种信号通路蛋白的表达来了解姜黄素的抗肿瘤机制。细胞集落形成能力实验证明姜黄素可抑制胆管癌细胞的增殖并且诱导其凋亡。研究发现:①姜黄素抑制了核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)活性、抑制了 p65 的核保留和磷酸化作用;②姜黄素抑制了信号转导和转录激活因子 3 的活性,抑制了蛋白质酪氨酸激酶 1 的磷酸化作用;③姜黄素抑制了过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  的表达;④姜黄素上调了死亡受体-4 和死亡受体-5;⑤姜黄素抑制了蛋白激酶 B 的活性通路;⑥姜黄素抑制了细胞生存蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 基因、X 连锁凋亡抑制蛋白、碱性磷酸酶-1、-2、生存素(survivin)和细胞增殖相关蛋白 cyclinD1 和原癌基因的表达;⑦姜黄素的抑制肿瘤细胞增殖的作用在 NF- $\kappa$ B 激活酶缺乏的细胞增强。Duarte 等<sup>[9]</sup>用姜黄素作用于体外培养的肿瘤细胞和荷瘤小鼠,发现姜黄素通过抑制 NF- $\kappa$ B 激酶介导的 NF- $\kappa$ B 激活和下调 NF- $\kappa$ B 调节的 B 细胞淋巴瘤-2 基因、cyclin D、白细胞介素-6、细胞色素氧化酶-2 等基因的表达,抑制头颈部鳞状细胞癌细胞的增殖,并诱导其凋亡。Tsai 等<sup>[10]</sup>在姜黄素抑制紫外线诱导的裸鼠皮肤癌细胞机制研究中发现,姜黄素通过抑制癌细胞中的 NF- $\kappa$ B、细胞色素氧化酶-2、一氧化氮和前列腺素 E2 活性来达到抑制癌细胞增殖及诱导癌细胞凋亡的目的。

### 4 抑制肿瘤血管生成

肿瘤原发灶的生长和转移都依赖来源为即存血管的新生血管生成,从宿主基质中建立自身的血液供应系统。血管新生大致可分为 4 个阶段:毛细血管基底膜和基质局灶性降解、血管内皮细胞增殖、血管内皮细胞向血管外迁移形成细胞索、血管腔从细胞索基底部向顶部延伸,血流贯通。其中血管内皮细胞增殖迁移是血管生成过程中重要步骤。血管内皮细胞增殖受血管生成刺激因子调控,其中以血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作用最强。VEGF 是内皮细胞的特异性有丝分裂原,也是一种有效的血管形成和通透性诱导因子。VEGF 特异性促进血管内皮细胞增殖,促进肿瘤血管的新生<sup>[11]</sup>。El-Azab 等<sup>[12]</sup>研究发现,姜黄素具有抗肿瘤血管生成作用,可通过抑制 VEGF 及其对应受体,明显抑制荷瘤小鼠艾氏腹水癌细胞形成实体肿瘤的血管形成,

说明姜黄素是一种特异性血管生成抑制剂。Tung 等<sup>[13]</sup> 研究表明,姜黄素显著减少 VEGF 的过表达至正常,尤其在转基因小鼠肺 Clara 细胞中,并且抑制肿瘤的形成。

### 5 调节肿瘤细胞黏附分子的表达

恶性肿瘤细胞在侵袭和转移过程中,与宿主成分发生多次黏附。现有资料表明,这一现象与细胞黏附分子的作用有关。上皮-间质转化是肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的过程;肿瘤迁移和侵袭能力下降,黏附能力增强称间质-上皮转化<sup>[14]</sup>。上皮-间质转化是细胞间失去黏附、细胞移动性增加的生物学过程。在肿瘤是指细胞从上皮表型向间质表型转变的形态学及遗传学改变,是肿瘤细胞转移的基础。E-钙黏蛋白(E-cadherin)是  $Ca^{2+}$  依赖的黏附分子,与链蛋白分子形成复合物参与构成细胞间黏附而维持上皮表型。E-cadherin 表达下调,细胞间黏附能力下降,同时上皮细胞骨架成分细胞角蛋白表达下降、间叶细胞骨架成分波形蛋白和肌动蛋白表达增加。E-cadherin 表达下降往往导致肿瘤的发生、侵袭和转移<sup>[15-16]</sup>。Huang 等<sup>[17]</sup> 研究发现姜黄素可以抑制体外培养的乳腺癌细胞的游动性和侵袭力,降低波形蛋白表达和增加 E-cadherin 表达,破坏上皮-间质转化进程和 NF- $\kappa$ B 信号通路是其可能的分子机制。姜黄素还能够完全阻断单核细胞与内皮细胞的黏附以及细胞内支持分子-21、内皮细胞源性的血管细胞黏附分子-21 和内皮细胞黏附分子 21 在内皮细胞上的表达。Boonrao 等<sup>[18]</sup> 研究发现姜黄素通过抑制上游的激活蛋白-1 转录、NF- $\kappa$ B 活性而抑制体外培养的人类侵袭性乳腺癌细胞的基质金属蛋白酶-3 基因的表达。姜黄素还能抑制细胞外信号调节激酶、c-Jun 氨基末端激酶等激酶的磷酸化<sup>[19]</sup>。

### 6 增加化疗药物对癌细胞的敏感性

影响化疗疗效的关键问题之一是肿瘤耐药,应用多药耐药(multi-drug resistant, MDR)逆转剂或逆转方法是提高临床化疗效果的重要手段。但目前多药耐药逆转剂多存在体内活性小、不良反应大的缺点,姜黄素因具有不良反应低而本身有抗癌活性的特点正日益受到重视。Sreenivasan 等<sup>[20]</sup> 研究发现姜黄素能降低体外培养转染 MDR1 基因的视网膜母细胞 Y79 细胞中 P-糖蛋白的表达,说明姜黄素可以抑制 MDR1 基因的表达和功能,从而增加视网膜母细胞瘤对化疗药物的敏感性。曹仕琼等<sup>[21]</sup> 报道了姜黄素通过下调 MDR1、P-糖蛋白,上调凋亡相关蛋白-5 来逆转肝癌耐药细胞株 Bel7402/5-FU 的耐药性。上述研究表明姜黄素有可能作为某些化疗药物的增敏剂而逆转肿

瘤的 MDR。

### 7 结语

姜黄素明确、广泛的治疗效果以及良好的安全性使其受到关注,其抗肿瘤机制的体外、动物模型研究及临床试验均已开展。大量研究证明,姜黄素具有广泛的生理活性作用,不但能保护受损的正常细胞,也能抑制肿瘤细胞的增殖,在抗肿瘤药物中比较有发展前景,但其疗效因口服吸收率低而受到限制。这就要求我们也要不断发现姜黄素中更易于吸收、更有效的成分。相信在未来的研究中,通过联合药物治疗、基因治疗、分子靶向治疗可进一步提高恶性肿瘤治疗水平。

### 参 考 文 献

- [1] Thiyagarajan S, Thuramalai K, Nirmala S, et al. Effect of curcumin on lung resistance-related protein(LRP) in retinoblastoma cells. *Curr Eye Res*, 2009, 34(10):845-851.
- [2] Lee HP, Li TM, Tsao JY, et al. Curcumin induces cell apoptosis in human chondrosarcoma through extrinsic death pathway. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(2):163-169.
- [3] 胡辉, 荆绪斌, 蔡先彬, 等. 姜黄素氧化损伤线粒体诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡的研究. *重庆医学*, 2012, 41(3):269-274.
- [4] Reinhardt HC, Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in aging and cancer. *Trends Genet*, 2012, 28(3):128-136.
- [5] Penfield JD, Anderson M, Lutzke L, et al. The role of cellular senescence in the gastrointestinal mucosa. *Gut Liver*, 2013, 7(3):270-277.
- [6] Bieging KT, Attardi LD. Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(2):97-106.
- [7] 蒋金, 曹友德, 磨娜, 等. 姜黄素通过 P53/P21/PCNA/eIF4E 信号通路抑制 A549 细胞增殖. *第三军医大学学报*, 2012, 34(1):49-53.
- [8] Prakobwong S, Gupta SC, Kim JH, et al. Curcumin suppresses proliferation and induces apoptosis in human biliary cancer cells through modulation of multiple cell signaling pathways. *Carcinogenesis*, 2011, 32(9):1372-1380.
- [9] Duarte VM, Han E, Veena MS, et al. Curcumin enhances the effect of cisplatin in suppression of head and neck squamous cell carcinoma via inhibition of IKK- $\beta$  protein of the NF- $\kappa$ B pathway. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(10):2665-2675.
- [10] Tsai KD, Lin JC, Yang SM, et al. Curcumin protects against UVB-induced skin cancers in SKH-1 hairless mouse: analysis of early molecular markers in carcinogenesis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012:593952.
- [11] Masoumi Moghaddam S, Amini A, Morris DL, et al. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2012, 31(1-2):143-162.
- [12] El-Azab M, Hishe H, Moustafa Y, et al. Anti-angiogenic effect of resveratrol or curcumin in Ehrlich ascites carcinoma bearing mice.



Eur J Pharmacol, 2011, 652(1-3):7-14.

- [13] Tung YT, Chen HL, Lai CW, et al. Curcumin reduces pulmonary tumorigenesis in vascular endothelial growth factor (VEGF)-overexpressing transgenic mice. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(7):1036-1043.
- [14] Lamouille S, Subramanyam D, Belloch R, et al. Regulation of epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions by microRNAs. *Curr Opin Cell Biol*, 2013, 25(2):200-207.
- [15] Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2):117-134.
- [16] Guo Y, Yin J, Zha L, et al. Clinicopathological significance of platelet-derived growth factor B, platelet-derived growth factor receptor- $\beta$ , and E-cadherin expression in gastric carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2013, 17(2):150-155.
- [17] Huang T, Chen Z, Fang L. Curcumin inhibits LPS-induced EMT

through downregulation of NF- $\kappa$ B-Snail signaling in breast cancer cells. *Oncol Rep*, 2013, 29(1):117-124.

- [18] Boonrao M, Yodkeeree S, Ampasavate C, et al. The inhibitory effect of turmeric curcuminoids on matrix metalloproteinase 3 secretion in human invasive breast carcinoma cells. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(7):989-998.
- [19] Nautiyal J, Banerjee S, Kanwar SS, et al. Curcumin enhances dasatinib induced inhibition of growth and transformation of colon cancer cells. *Int J Cancer*, 2011, 128(4):951-961.
- [20] Sreenivasan S, Ravichandran S, Vetrivel U, et al. Modulation of multidrug resistance 1 expression and function in retinoblastoma cells by curcumin. *J Pharmacol Pharmacother*, 2013, 4(2):103-109.
- [21] 曹仕琼, 李萍, 尹太勇, 等. 姜黄素对人肝癌耐药细胞株 Bel7402/5-Fu 多药耐药性的逆转作用. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(2):135-139.

(收稿日期:2013-06-05 修回日期:2013-09-09)

· 综述 ·

## 肿瘤射频消融治疗后的免疫反应及抗肿瘤效应

蔡凯 张闯 江涛

**【摘要】** 射频消融治疗不仅造成局部肿瘤细胞的坏死,产生免疫原性的肿瘤相关抗原,还可产生大量炎性细胞因子和多种免疫原性介质,促进免疫细胞的局部浸润和活化,刺激免疫系统产生一定的抗肿瘤效应,但是这种抗肿瘤作用的强度较弱,不足以抵抗肿瘤生长。将射频消融治疗联合特定的免疫治疗如免疫刺激剂、过继免疫细胞治疗、树突状细胞疫苗、单克隆抗体等,可以取得最大临床获益,是免疫治疗有机融入肿瘤综合治疗的一个很好的模式。

**【关键词】** 肿瘤;免疫系统;细胞因子类;淋巴细胞;射频消融

**Immune responses and anti-tumor effects after radiofrequency ablation therapy in tumor patients** CAI

Kai\*, ZHANG Chuang, JIANG Tao. \*Department of Biological Oncology, 81 Hospital of PLA, Nanjing 210002, China

Corresponding author: JIANG Tao, E-mail: nj80864520@163.com

**【Abstract】** Radiofrequency ablation therapy not only causes the necrosis of localized tumor cells, but also produces immunogenic tumor associated antigens and a large number of inflammatory cytokines and a variety of immunogenic mediums, which promotes the local infiltration and activation of immune cells and stimulates the immune system to produce certain anti-tumor effect. But the intensity of anti-tumor effect is feeble and is insufficient to inhibit the growth of tumor cells. Radiofrequency ablation therapy combined with special immunotherapies, such as immune stimulants, adoptive immunity cells therapy, dendritic cell vaccines, monoclonal antibodies and so on, can maximize the clinical benefit, which is a good pattern about tumor comprehensive treatment containing immunotherapy.

**【Key words】** Neoplasms; Immune system; Cytokines; Lymphocytes; Radiofrequency ablation