

·综述·

DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2016.05.17

姜黄素调控抗肿瘤相关细胞转录因子及信号转导通路的研究进展*

赵经文

(天津大学,天津 300072)

摘要:姜黄素是姜黄根茎提取活性成分,具有抗炎、抗凝、抗氧化、降血脂和抗肿瘤特性。近年来姜黄素的抗肿瘤作用逐渐成为研究热点之一。姜黄素可抑制在肿瘤的发生和发展中起着关键作用的细胞核转录因子- κ B (NF- κ B)和STAT蛋白抑制因子3(STAT3)信号通路。同时,对蛋白转录因子SP-1和管家基因表达的抑制作用可防止肿瘤的形成、迁移和侵袭。最近研究还发现,内质网应激和自噬在细胞凋亡过程中发挥作用,而抑制自噬可增加姜黄素及类似物介导的内质网应激,从而进一步诱导细胞凋亡。现就姜黄素通过调控转录因子及内质网应激与自噬信号通路诱导肿瘤细胞的凋亡和抗血管生成的抗肿瘤作用机制作如下综述。

关键词:姜黄素;转录因子;内质网应激;自噬

中图分类号:R285.5

文献标志码:A

文章编号:1673-9043(2016)05-0351-05

姜黄素是从姜科植物 *Curcuma longaplant* 的根茎提取的黄色物质,属于多酚家族,是姜黄的活性成分之一^[1]。姜黄中主要含有3种成分,姜黄素、去甲氧基姜黄素和二去甲氧基姜黄素,其中姜黄素约占2%~5%,被公认为是姜黄中的最有效和最丰富的成分,具有抗炎、抗凝、抗氧化、调节糖脂代谢和抗肿瘤等特性^[2-3]。近年来,姜黄素的抗肿瘤作用逐渐引起关注,成为天然药物抗肿瘤研究的热点之一。姜黄素可引起多种肿瘤细胞的凋亡,而不损伤正常组织来源的原代细胞。本文将主要介绍姜黄素在抑制血管生成与诱导肿瘤细胞凋亡的抗肿瘤过程中,所调控的相关转录因子以及相关通路的功能与机制。

1 调控转录因子的抗肿瘤机制

在肿瘤发生发展过程中,原癌基因激活与抑癌基因失活发挥着重要的调节作用。已有研究表明,姜黄素通过抑制部分原癌基因的表达,从而抑制细胞增殖,造成细胞周期停滞,其机制与相互作用的转录因子有密切的关系。例如,姜黄素可通过抑制细胞核转录因子- κ B (NF- κ B)和STAT-3信号通

路,在抑制肿瘤发生和发展中发挥关键作用。还可与p53,Notch-1,激活子蛋白-1(AP-1),早期生长反应基因(Egr-1), β -连环蛋白(β -catenin),低氧诱导因子-1(HIF-1),过氧化物酶体增植物激活受体- γ α (PPAR- γ α)等相互作用,从而诱导细胞凋亡。在c1-5异种移植肿瘤模型中,姜黄素也被证实可引起表皮生长因子受体(EGFR)、丝氨酸苏氨酸激酶(AKT)、肝细胞生长因子及其受体(cMet)、细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)下调^[4]。此外,它还可通过上调抑癌基因HLJ1的表达,抑制肺癌细胞的侵袭和转移^[5]。

1.1 NF- κ B 转录因子及相关信号通路 NF- κ B 几乎存在于各种细胞中。其家族有5个成员:c-Rel、p65(RelA)、RelB、p50/p105(NF- κ B1)和p52/p100(NF- κ B2)。在转录水平上NF- κ B可调控多种基因的表达,从而调控细胞因子、趋化因子、细胞间黏附分子、生长因子、免疫受体等,并参与肿瘤发生、免疫应答、细胞凋亡等多种过程^[6]。

在肿瘤细胞中,NF- κ B能够被多种刺激因子如肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-1(IL-1)、细胞脂多糖(LPS)等激活。体内和体外研究证实,NF- κ B不适当的激活和表达会激活各种致癌因子和炎性生长因子,从而导致放疗治疗诱导的肿瘤细胞凋亡过程被抑制。随后的研究证实,姜黄素能够抑制转录因子NF- κ B的活化,选择性阻断I κ B α 磷酸化和降

*基金项目:国家自然科学基金项目(81503019);中国博士后科学基金(2014T70214);中国博士后科学基金(2013M540209)。

作者简介:赵经文(1985-),女,博士,主要研究方向为抗肿瘤药物及靶向传递。

解,导致NF- κ B活化的废止和下调NF- κ B依赖的调节炎症因子环氧化酶-2(COX-2)的表达。有研究表明,姜黄素可呈剂量依赖性的抑制MCF-7细胞增殖,并通过抑制NF- κ B的活化下调尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)的表达,抑制MCF-7细胞的黏附和侵袭^[7]。Mishra等^[8]研究者通过检测姜黄素对口腔癌细胞的作用,发现姜黄素可以通过下调细胞转录因子AP-1及NF- κ B的水平来降低感染的口腔癌细胞中人乳头状瘤(HPV)的表达。Marquardt等^[9]发现姜黄素介导的细胞凋亡与NF- κ B受抑制程度直接相关,并且姜黄素处理后肿瘤干细胞标记表达下降,以及肿瘤形成受到抑制,从而导致肿瘤干细胞出现特异性缺失。研究结果还发现用I/II类组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂Trichostatin A处理姜黄素耐受性细胞会促进此类细胞对姜黄素的敏感性。从而可通过NF- κ B和HDAC两条途径的联合抑制来治疗预后不良的肝癌病人。Bortel等^[10]通过研究姜黄素与顺铂对小儿恶性肝肿瘤细胞株HC-AFW1与HepG2的影响,发现细胞内NF- κ B与 β -catenin均受到抑制,Cyclin D1明显减少。并进一步在小鼠异种移植模型上通过口服姜黄素和顺铂进行治疗,结果显示血清 α -甲胎蛋白(AFP)显著减少,肿瘤增殖明显被抑制。

1.2 STAT3转录因子及相关信号通路 STAT蛋白抑制因子3(STAT-3)是转录因子STAT家族的成员,在受到生长因子如表皮细胞生长因子(EGF)、血小板衍生因子(PDGF)、集落刺激因子(CSF-1)、细胞因子干扰素(IFN)、白介素(IL)、C蛋白磷酸化途径血管紧张素等细胞外信号刺激时,通过激酶酪氨酸磷酸化而被激活。研究表明,STAT3是促进炎症向肿瘤转化的主要因子,还可使肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性^[11]。STAT3分子可作用于多种途径,如细胞增殖和凋亡,肿瘤血管生成和肿瘤免疫逃避等^[12]。STAT3的异常激活可通过表达抗凋亡蛋白bcl-XL和cyclinD1,抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤细胞增殖,侵袭和血管生成^[13]。STAT3在多种肿瘤细胞中都会过度激活,包括乳腺癌、前列腺癌、头颈部鳞状细胞癌、多发性骨髓瘤、淋巴瘤和白血病、脑肿瘤、结肠癌、胃癌、食管癌、卵巢癌、鼻咽癌、胰腺癌。

Zhang等^[14]发现姜黄素可诱导具有高潜力的侵袭和转移的恶性黑色素瘤A375细胞发生明显凋亡,细胞生长抑制呈时间、浓度依赖性,其抑制作用与JAK-2/STAT-3信号通路有关。同时磷酸化蛋白

酪氨酸激酶-2(JAK-2)与STAT-3磷酸化水平降低,Bcl-2蛋白表达下降。Saydmohammed等^[15]研究发现,在卵巢癌和子宫内膜癌细胞中,姜黄素能通过下调活化STAT3的表达,抑制IL-6诱导的STAT3的磷酸化,进而抑制JAK-STAT信号通路。Hu等^[16]发现,用1或10 μ mol/L姜黄素处理喉鳞状癌细胞Hep-2细胞48h后,JAK-2、p-STAT3、MMP-2的表达均明显降低。同时通过抑制JAK-2的激活和抑制p-STAT3的表达,抑制Hep-2细胞的生长,增殖,迁移和血管形成。AC490是JAK2抑制剂,能够抑制STAT-3磷酸化,作用却弱于姜黄素。Fetoni等^[17]对姜黄素与顺铂联合治疗头颈部鳞状细胞癌的效果进行了评估,发现它们可任意通过调节STAT-3和NF-E2 p45相关因子2(NRF-2)抑制肿瘤发展从生存到增殖各个阶段,并在下调顺铂的耐药性同时降低了顺铂的耳毒性不良反应。Chung等^[18]在研究通过STAT-3促进乳腺癌肿瘤干细胞性状的分子机制的发现,联合姜黄素和儿茶素治疗可抑制STAT-3磷酸化,阻止其进入细胞核,使STAT-3与NF- κ B相互作用明显降低,从而降低肿瘤干细胞样分化群CD44阳性群,使其介导的肿瘤侵袭与迁移水平下降。Yang等^[19]对姜黄素类似物EF24的研究中发现EF24在DU145前列腺癌细胞和小鼠B16黑色素瘤细胞中可抑制JAK-STAT信号通路。EF24可明显抑制免疫抑制小鼠前列腺癌移植瘤的生长,提高DU145肿瘤组织的PTEN、PDCD4等miR-21的靶基因的表达,并抑制细胞增殖标记物cyclin D1和Ki67的表达。

1.3 SP-1转录因子及相关信号通路 特异性蛋白转录因子SP-1是一种体内广泛表达的转录因子。在乳腺癌、胃癌、胰腺癌和甲状腺肿瘤细胞中SP-1表达水平明显高于周围正常组织。它可与序列特异的DNA结合,并与核因子、蛋白质相互作用^[20]。SP-1通过氨基端的特异激活区和抑制区与共激活或共抑制因子相互作用来调节基因的转录,从而激活多种生物学功能,包括调控细胞周期和癌变。SP-1对许多管家基因具有重要的调控作用,如血管内皮生长因子(VEGF)、尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)、尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)和上皮生长因子受体(EGFR),从而参与细胞分化,肿瘤血管生成和转移。因此,抑制SP-1和其管家基因的过表达能抑制肿瘤细胞的形成迁移和侵袭^[21]。

最近的研究表明,姜黄素可通过抑制SP1激活

和其下游基因,包括 *adcm10*、*CALM*、*EphB2*、*HDAC4* 和 *SEPP1* 抑制结肠癌细胞,并呈浓度依赖性方式。Lou 等^[22]发现,姜黄素可降低 SP-1 在非小细胞肺癌(NSCLC)的 DNA 结合活性。Chadalapaka 等^[23]发现 10~25 mmol/L 的姜黄素可抑制膀胱癌细胞系 KU7 和 253JB.V 的增殖,诱导细胞凋亡,并下调 VEGF 与血管内皮细胞生长因子受体 1(VEGFR1)的表达。由于表达 *Survivin*、*VEGF*、*VEGFR1* 均依赖于 SP 转录因子,研究进一步还发现姜黄素可使 SP1、SP3 和 SP4 的下调。

1.4 细胞黏附因子 黏着斑激酶(FAK)是一种非受体蛋白酪氨酸激酶,可调控细胞与细胞间以及细胞与细胞外基质的黏附,是整合素介导的细胞黏附与迁移信号途径的媒介。FAK 激活后可激活一系列下游信号分子,如 *PI3K*、*Grb2*、*Shc* 及 *STAT* 等,来参与细胞的分化、增生、伸展与迁移。在肿瘤发生发展中,FAK 在信号转导通路的调节中起着关键作用。研究显示,当内皮细胞中的 FAK 失活时,肿瘤细胞虽然仍能黏附在内皮细胞层,却无法穿越内皮屏障到达血液或者淋巴管。因此高表达的 FAK 可能增加肿瘤细胞的侵袭转移能力,是肿瘤复发的因素之一。

已有实验证实,姜黄素能通过抑制其磷酸化位点抑制 FAK 的活性,可呈剂量依赖性诱导细胞外基质成分的表达,如胶原 I、胶原 III、IV 型胶原、层黏连蛋白、胶原蛋白 IX、纤维连接蛋白,提高内皮细胞的黏附能力,从而防止肿瘤细胞侵袭和迁移,这可能是姜黄素抗侵袭作用的潜在机制^[24]。姜黄素能够呈剂量依赖性的降低结肠癌细胞的 CD24 蛋白表达。同时上调 E-cadherin 的表达,抑制上皮-间质细胞转化。结肠癌细胞中,姜黄素能通过下调 SP-1、FAK 表达,CD24 和升高 E-cadherin 的表达来发挥抗肿瘤细胞转移的功能。研究表明,姜黄素能通过抑制 FAK 蛋白的表达和激活 Caspase 途径抑制胶质瘤 U251 细胞的增殖并进一步诱导 U251 细胞凋亡^[25]。

2 内质网应激途径与自噬途径的抗肿瘤机制

细胞凋亡的通路主要有线粒体损伤途径(即内源性途径)、死亡受体的活化(外源性途径),以及新发现的内质网应激启动的凋亡途径。

内质网(ER)是真核细胞蛋白质合成和成熟的重要细胞场所。细胞受到内外因素刺激时,可能影响内质网形态和功能的平衡,干扰蛋白质折叠,从而导致未折叠或错误折叠的蛋白质累积在内质网,

造成内质网应激(ERS),引发未折叠蛋白质反应(UPR)。而肿瘤组织处于缺氧、营养成分缺乏的微环境下会激活 ERS 和 UPR,从而适应体内环境,保证细胞存活,并使肿瘤对治疗抵抗。在很多肿瘤中可检测到 UPR 下游信号的激活。

自噬是细胞在受到外界变化(如营养成分缺乏、缺血缺氧、生长因子的浓度变化等)或细胞内的变化(如代谢压力、细胞器衰老或破损、蛋白质折叠错误或聚集等),将细胞内破损细胞器或错误的蛋白质运输到溶酶体进行消化降解的过程,从而保证细胞的存活。自噬在真核生物中进化过程中高度保守的一种蛋白消化降解途径。正常条件下,自噬具有保持细胞大小和稳态的功能;在应激条件下,自噬可以避免细胞处于不利环境,发挥抑制肿瘤恶性转化和发生^[26]。然而肿瘤生长的早期阶段,肿瘤的血管形成和营养供应相对不足,自噬会增强从而帮助细胞适应恶劣的肿瘤微环境并促进肿瘤的生长发展。

内质网应激诱导的未折叠蛋白应答和细胞自噬已被证实参与调节肿瘤细胞。不同的抗肿瘤疗法可能激活肿瘤细胞中相关信号通路,促进或抵抗肿瘤细胞的凋亡^[27]。

Qu 等^[28]研究显示在卵巢上皮肿瘤细胞和肝癌细胞中,姜黄素类似物 B19 可呈剂量依赖性诱导 HO8910 细胞凋亡,并抑制早期自噬,并可增加内质网应激诱导的细胞凋亡。Zhou 等^[29]发现 EF25-(GSH)2 显著抑制肝癌细胞株 HepG2 增殖。LC3-II 定位于前自噬体和自噬体,是自噬体的特异性标志,在溶酶体中与自噬体所运输的货物一同被降解。因此可以通过测量 LC3-II 的水平改变情况分析自噬途径。研究发现 5 $\mu\text{mol/L}$ EF25-(GSH)2 下,自噬途径被激活并发生自噬性降解,但在 10 和 20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时,自噬受到抑制。此外,姜黄素还可通过直接抑制蛋白酶体活性增加 E3 泛素连接酶(UCP-3)的转录。

赵小军等^[30]在宫颈癌细胞研究中,姜黄素治疗组的内质网应激相关蛋白葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)升高,说明姜黄素可诱发肿瘤细胞内内质网应激的发生,同样还可检测到 C/EBP 同源蛋白质(CHOP)mRNA 及蛋白表达显著升高,说明内质网应激剧烈程度产生的信号,足以活化下游的 ATF-4/CHOP 信号通路,因此内质网应激途径是姜黄素诱导宫颈癌细胞凋亡的重要机制之一。

3 展望

肿瘤疾病严重的威胁着人类健康,因此抗肿瘤作用及机制的研究具有十分重要的理论意义和实用价值。现在药用研究突破了传统中医上姜黄素的破气、行血、止痛的传统功效,发现其实一种有广泛应用前景的抗肿瘤药物。姜黄素及其类似物已被证明具有一系列的肿瘤细胞系不同的抗肿瘤特性,如胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、乳腺癌,甚至黑色素瘤。由于具有分子量小,毒副作用小,抗肿瘤谱较广的优点,表现出巨大的潜力。

由于姜黄物是一种脂溶性茶多酚,首过效应明显,水溶性差,其生物利用度低。因此有很多关于合成姜黄素类似物的制备开发和药理评价研究,这些化合物有更好的稳定性和体内药代学指标,在不同模型、不同的肿瘤细胞株上有良好的治疗潜力^[31]。另一方面,将姜黄物制备成纳米制剂可增强药物的水溶性,提高药物传递水平,有效的改变姜黄素的生物利用度,提高药物在肿瘤部位的积累,同时延长药物释放,使其具有更高程度的通用性,有更好的临床应用前景^[32]。

参考文献:

- [1] Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": From kitchen to clinic[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(4):787-809.
- [2] Park W, Amin ARM, Chen ZG, et al. New perspectives of curcumin in cancer prevention[J]. *Cancer Prev Res*, 2013, 6(5):387-400.
- [3] 高艳, 崔广智, 李慧颖, 等. 姜黄素、小檗碱及其配伍对 db/db 小鼠糖脂代谢相关基因 mRNA 表达的影响[J]. *天津中医药大学学报*, 2011, 30(1):33-35.
- [4] Lee JY, Lee YM, Chang GC, et al. Curcumin induces EGFR degradation in lung adenocarcinoma and modulates p38 activation in intestine: The versatile adjuvant for gefitinib therapy[J]. *Plos One*, 2011, 6(8):23756.
- [5] Shishodia S, Singh T, Chaturvedi MM. Modulation of transcription factors by curcumin[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595:127-148.
- [6] Gupta SC, Sundaram C, Reuter S, et al. Inhibiting NF-kappa B activation by small molecules as a therapeutic strategy[J]. *Bba-Gene Regul Mech*, 2010, 1799(10-12):775-787.
- [7] Zong H, Wang F, Fan QX, et al. Curcumin inhibits metastatic progression of breast cancer cell through suppression of urokinase-type plasminogen activator by NF-kappa B signaling pathways[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4):4803-4808.
- [8] Mishra A, Kumar R, Tyagi A, et al. Curcumin modulates cellular AP-1, NF-kB, and HPV16 E6 proteins in oral cancer[J]. *Ecancermedicallscience*, 2015, 9:525.
- [9] Marquardt JU, Gomez-Quiroz L, Arreguin Camacho LO, et al. Curcumin effectively inhibits oncogenic NF-kappaB signaling and restrains stemness features in liver cancer[J]. *Journal of hepatology*, 2015, 63(3):661-669.
- [10] Bortel N, Armeanu-Ebinger S, Schmid E, et al. Effects of curcumin in pediatric epithelial liver tumors: inhibition of tumor growth and alpha-fetoprotein in vitro and in vivo involving the NFkappaB and the beta-catenin pathways[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(38):40680-40691.
- [11] Bhardwaj A, Sethi G, Vadhvan-Raj S, et al. Resveratrol inhibits proliferation, induces apoptosis, and overcomes chemoresistance through down-regulation of STAT3 and nuclear factor-kappa B-regulated antiapoptotic and cell survival gene products in human multiple myeloma cells[J]. *Blood*, 2007, 109(6):2293-2302.
- [12] Kortylewski M, Kujawski M, Wang TH, et al. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multi-component antitumor immunity[J]. *Nat Med*, 2005, 11(12):1314-1321.
- [13] Masuda M, Suzui M, Yasumatu R, et al. Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with cyclin D1 overexpression and may provide a novel prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(12):3351-3355.
- [14] Zhang YP, Li YQ, Lv YT, et al. Effect of curcumin on the proliferation, apoptosis, migration, and invasion of human melanoma A375 cells[J]. *Genetics and molecular research: GMR*, 2015, 14(1):1056-1067.
- [15] Saydmohammed M, Joseph D, Syed V. Curcumin suppresses constitutive activation of STAT-3 by up-regulating protein inhibitor of activated STAT-3 (PIAS-3) in ovarian and endometrial cancer cells[J]. *Journal of cellular biochemistry*, 2010, 110(2):447-456.
- [16] Hu A, Huang JJ, Jin XJ, et al. Curcumin suppresses invasiveness and vasculogenic mimicry of squamous cell carcinoma of the larynx through the inhibition of JAK-2/STAT-3 signaling pathway[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(1):278-288.
- [17] Fetoni AR, Paciello F, Mezzogori D, et al. Molecular targets for anticancer redox chemotherapy and cisplatin-induced ototoxicity: the role of curcumin on pSTAT3 and Nrf-2 signalling[J]. *British journal of cancer*, 2015, 113(10):1434-1444.
- [18] Chung SS, Vadgama JV. Curcumin and epigallocatechin gallate inhibit the cancer stem cell phenotype via down-

- regulation of STAT3–NF kappa B signaling [J]. *Anticancer Res*,2015,35(1):39–46.
- [19] Yang CH, Yue JM, Sims M, et al. The Curcumin analog EF24 targets NF–kappa B and miRNA–21, and has potent anticancer activity in vitro and in vivo [J]. *Plos One*,2013, 8 (8):71130–71130.
- [20] Shi Q, Le XD, Abbruzzese JL, et al. Constitutive Sp1 activity is essential for differential constitutive expression of vascular endothelial growth factor in human pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*,2001,61(10):4143–4154.
- [21] Cho SG, Yi ZF, Pang XF, et al. Kisspeptin–10, a KISS1–derived decapeptide, inhibits tumor angiogenesis by suppressing SP1–Mediated VEGF expression and FAK/Rho GTPase activation[J]. *Cancer Res*,2009,69(17):7062–7070.
- [22] Lou Z, O'Reilly S, Liang H, et al. Down–regulation of over–expressed SP1 protein in human fibrosarcoma cell lines inhibits tumor formation[J]. *Cancer Res*,2005,65 (3):1007–1017.
- [23] Chadalapaka G, Jutooru I, Chintharlapani S, et al. Curcumin decreases specificity protein expression in bladder cancer cells[J]. *Cancer Res*,2008,68(13):5345–5354.
- [24] Zhou DY, Zhang K, Conney AH, et al. Synthesis and Evaluation of curcumin–related compounds containing Benzyl Piperidone for their effects on human cancer Cells[J]. *Chem Pharm Bull*,2013,61(11):1149–1155.
- [25] 吴志敏,袁先厚,江普查,等.姜黄素通过改变 FAK 表达和激活 caspase 诱导人脑胶质瘤 U251 细胞凋亡[J]. *中国药理学通报*,2006, 22(4):484–487.
- [26] Zhang KZ, Kaufman RJ. From endoplasmic–reticulum stress to the inflammatory response[J]. *Nature*,2008,454 (7203): 455–462.
- [27] Carew JS, Nawrocki ST, Cleveland JL. Modulating autophagy for therapeutic benefit[J]. *Autophagy*,2007,3(5):464–467.
- [28] Qu WL, Xiao J, Zhang HY, et al. B19, a novel monocarbonyl analogue of curcumin, induces human ovarian cancer cell apoptosis via activation of endoplasmic reticulum stress and the autophagy signaling pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2013,9(8):766–777.
- [29] Zhou T, Ye LL, Bai Y, et al. Autophagy and apoptosis in hepatocellular carcinoma induced by EF25–(GSH) (2): A novel curcumin analog [J]. *Plos One*,2014,9 (9):107876–107876.
- [30] 胡庆华,贺建文,赵小军.姜黄素通过内质网应激途径诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的实验研究[J]. *陕西医学杂志*, 2013,42(10):1279–1281.
- [31] Lee HE, Choi ES, Jung JY, et al. Inhibition of specificity protein 1 by dibenzylideneacetone, a curcumin analogue, induces apoptosis in mucoepidermoid carcinomas and tumor xenografts through Bim and truncated Bid[J]. *Oral Oncol*, 2014,50(3):189–195.
- [32] Bala V, Rao SS, Boyd BJ, et al. Prodrug and nanomedicine approaches for the delivery of the camptothecin analogue SN38[J]. *J Control Release*,2013,172(1):48–61.

(收稿日期:2016–06–25)

Advances on the research of curcumin on the regulation of transcription factors and signal pathways for anti tumor treatment

ZHAO Jing-wen

(School of Life Sciences, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: Curcumin is derived from the dried rhizome of the *Curcuma longa* plant. Studies have demonstrated that curcumin possesses anti-inflammatory, anticoagulant, antioxidant, hypolipidemic and anticancer properties. In recent years, the anticancer effect of curcumin has gradually become important. Curcumin inhibits the NF- κ B and STAT3 signaling pathway in cancer development and progression. It also can inhibit SP-1 and housekeeping gene expression to prevent the formation, migration and invasion of tumor. Recent studies have also found that endoplasmic reticulum stress and autophagy play a role in the apoptosis of cells, and the inhibition of autophagy can increase the endoplasmic reticulum stress mediated by curcumin and its analogs, and further induce apoptosis. In this paper, the effects of curcumin on apoptosis and anti angiogenesis of tumor cells were summarized as follows.

Key words: Curcumin; transcription factor; endoplasmic reticulum stress; autophagy