

## 姜黄素的免疫调节作用及其肿瘤免疫治疗的研究进展

陈雅彤<sup>1</sup>, 范妮<sup>1</sup>, 胡蕊蕊<sup>1</sup>, 孙玉姣<sup>1</sup>, 付慧<sup>2\*</sup>, 李英鹏<sup>1\*</sup>

1. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

2. 天津中医药大学 中西医结合学院, 天津 301617

**摘要:** 癌症发病率逐年增长, 且死亡率居高不下。肿瘤免疫治疗作为目前肿瘤治疗领域中最具前景的研究方向之一, 其治疗手段主要包括过继性细胞治疗、免疫调节治疗、肿瘤疫苗治疗、分子靶向治疗等。姜黄素是姜黄中主要活性成分, 主要通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤侵袭等机制发挥抗肿瘤功效。在免疫治疗领域, 姜黄素通过调节机体的固有免疫系统、获得性免疫系统以及肿瘤相关分子的表达和活性达到抗肿瘤作用, 并联合免疫检查点抑制剂、其他肿瘤免疫治疗方法用于肿瘤治疗。总结了姜黄素的免疫调节作用及其用于肿瘤免疫治疗的研究进展。

**关键词:** 姜黄素; 肿瘤免疫治疗; 免疫调节; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)06-1414-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.044

## Research advances on immunomodulatory effect of curcumin and its tumor immunotherapy

CHEN Ya-tong<sup>1</sup>, FAN Ni<sup>1</sup>, HU Rui-rui<sup>1</sup>, SUN Yu-jiao<sup>1</sup>, FU Hui<sup>2</sup>, LI Ying-peng<sup>1</sup>

1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. School of Integrated Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

**Abstract:** The incidence of cancer is increasing year by year, and the mortality rate remains high. As one of the most promising research directions in the field of tumor therapy, tumor immunotherapy mainly includes adoptive cell therapy, immunomodulatory therapy, tumor vaccine therapy, molecular targeted therapy, etc. Curcumin is the main active ingredient in *Curcumae Longae Rhizoma*, which mainly exerts its antitumor effect by inhibiting cell proliferation, inducing cell apoptosis, and inhibiting tumor invasion. In the field of immunotherapy, Curcumin achieves anti-tumor effect by regulating the expression and activity of the body's innate immune system, acquired immune system, and tumor-related molecules, and is used in combination with immune checkpoint inhibitors and other tumor immunotherapy methods for tumor immunotherapy. This paper summarizes the immunomodulatory effect of curcumin and its research progress in tumor immunotherapy.

**Key words:** curcumin; immunotherapy; immunomodulatory effect; immune checkpoint inhibitor

癌症发病率逐年增长, 且死亡率居高不下。根据世界卫生组织预计, 截止到 2040 年全球癌症新发例数将超过 2 700 万。目前针对癌症的治疗手段主要集中在化疗、放疗和手术治疗, 但治疗后可能造成恶心、脱发、心脏毒性等不良反应, 治疗费用较高, 且肿瘤的转移抑制效果有限<sup>[1-2]</sup>。将常规治疗手段与肿瘤免疫治疗联合应用有望成为一种行之

有效的新方法。肿瘤免疫治疗作为目前肿瘤治疗领域中最具前景的研究方向之一, 其治疗手段主要包括过继性细胞治疗、免疫调节治疗、肿瘤疫苗治疗、分子靶向治疗等。但免疫治疗的单独治愈率较低, 主要原因在于肿瘤的“免疫逃逸”现象, 甚至出现免疫系统促进肿瘤生长和转移的情况<sup>[3]</sup>。因此临床上通常将免疫治疗与免疫调节剂联合应用, 通过免

收稿日期: 2022-02-23

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074030); 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82104568); 天津中医药大学研究生科研创新项目 (YJSKC-20212014)

作者简介: 陈雅彤 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: cytbxz071008@163.com

\*通信作者: 付慧 (1988—), 女, 副教授, 博士, 研究方向为中西医结合免疫。E-mail: fuh0050@tjutc.edu.cn

李英鹏 (1987—), 男, 副教授, 博士, 研究方向为中药制剂靶向递药系统。E-mail: liyingpeng@tjutc.edu.cn

疫调节剂增强或抑制机体的免疫功能,从而改善肿瘤免疫治疗的效果。

姜黄素是姜黄中主要活性成分,具有抗感染、抗炎、抗氧化等作用<sup>[4-5]</sup>。姜黄素对胃癌、甲状腺癌等多种实体肿瘤治疗效果明显,是极具潜力的天然抗癌药物。姜黄素主要通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤侵袭等机制发挥药效<sup>[6-7]</sup>。近年来,姜黄素在肿瘤免疫治疗中应用日趋频繁,通过调节机体的固有免疫系统、获得性免疫系统和肿瘤相关分子的表达和活性达到抗肿瘤作用,并联合免疫检查点抑制剂、其他肿瘤免疫治疗方法用于肿瘤治疗。因此本文对姜黄素的免疫调节作用及其用于肿瘤免疫治疗的研究进展进行了综述。

### 1 姜黄素调节固有免疫系统

固有免疫系统是机体抵御微生物侵袭和抗肿瘤的第一道防线,由组织屏障、固有免疫细胞和固有免疫分子组成。其中固有免疫细胞是固有免疫应答阶段的主体,包括吞噬细胞如巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞等。活化的巨噬细胞包括 M1、M2 两种表型。M1 型巨噬细胞,即经典激活的巨噬细胞,具有抗肿瘤作用;M2 型巨噬细胞,即选择性激活的巨噬细胞,可以促进肿瘤生长、转移和侵袭。树突状细胞可以呈递肿瘤抗原至 T 淋巴细胞,启动适应性免疫。自然杀伤细胞被激活后可以分泌多种效应细胞因子,从而对肿瘤细胞起到杀伤作用。

姜黄素可以通过调节固有免疫系统来达到清除肿瘤的目的,具体表现为促进巨噬细胞向 M1 型的转化、促进自然杀伤细胞的活化以及募集成熟的树突状细胞,见图 1。Mukherjee 等<sup>[8]</sup>使用姜黄素治疗,将胶质母细胞瘤细胞移植入脑的小鼠后,发现胶质母细胞瘤肿瘤获得 M1 型巨噬细胞和活化的自然杀伤细胞,且信号转导和转录激活因子 3(STAT3)和白细胞介素-10(IL-10)表达被抑制,诱导了小鼠的抗肿瘤免疫反应。另一项研究中,研究人员使用姜黄素(1  $\mu\text{mol/L}$ )刺激小鼠乳腺肿瘤细胞 36 h,发现经姜黄素预处理的肿瘤细胞对 STAT5 的抑制作用有所减弱,而 STAT5 是自然杀伤细胞激活必需的蛋白,因此部分自然杀伤细胞的活性得以恢复<sup>[9]</sup>。Mukherjee 等<sup>[10]</sup>探索了姜黄素与另外两种多酚的特殊组合 TriCurin 对宫颈癌移植瘤的作用,研究者将荷瘤小鼠每 24 小时注射 TriCurin(1.28 mmol/L),持续给药 5 d,发现为荷瘤小鼠注射 TriCurin 后,肿瘤细胞中出现 M2 型巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞的

转化,同时 STAT1 和 IL-2 的表达被诱导,触发自然杀伤细胞和细胞毒性 T 细胞的募集,从而介导人乳头瘤病毒肿瘤细胞凋亡。Zheng 等<sup>[11]</sup>将姜黄素作为  $\text{Ca}^{2+}$  离子增强剂,用一锅法制备了 PEGCaCUR,发现它可以激活免疫系统对肿瘤细胞的免疫应答,募集大量成熟的树突状细胞和 T 细胞,上调肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )的表达,有效抑制肿瘤生长和转移。

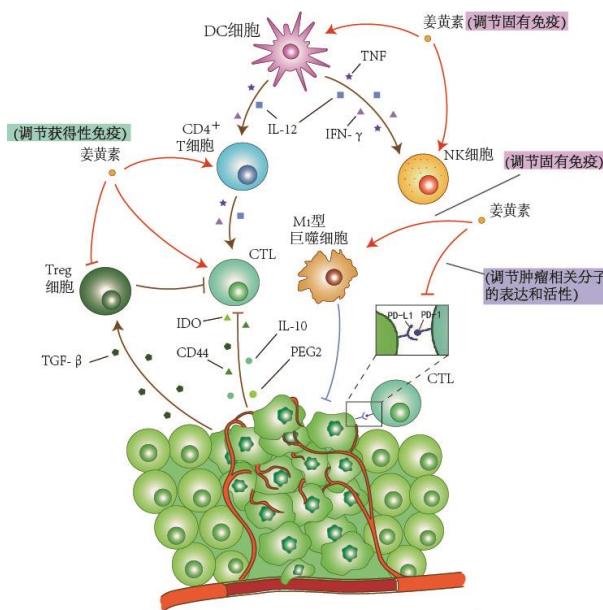


图 1 姜黄素调节免疫系统

Fig. 1 Curcumin regulates the immune system

### 2 姜黄素调节获得性免疫系统

获得性免疫应答又称特异性免疫应答,是免疫细胞受特定抗原刺激后活化、增殖、分化并产生一系列免疫生物学效应的过程。获得性免疫系统包括  $\text{CD8}^+$  T 淋巴细胞、Th1 细胞、调节性 T 细胞(Treg)等,其中 T 细胞介导的细胞免疫在机体抗肿瘤效应中发挥关键作用。 $\text{CD8}^+$  T 淋巴细胞即细胞毒性 T 细胞可高效、连续特异性地杀伤靶细胞;Th1 淋巴细胞可以辅助  $\text{CD8}^+$  T 淋巴细胞发挥免疫功能。而肿瘤可以诱导 Treg 细胞下调机体的抗肿瘤免疫反应,使肿瘤得以免疫逃逸<sup>[3]</sup>。

姜黄素可以通过诱导中枢记忆性 T 细胞和效应记忆性 T 细胞增殖、抑制 Treg 细胞等机制激活获得性免疫系统以介导肿瘤细胞的凋亡,见图 1。Varalakshmi 等<sup>[12]</sup>连续 30 d 对大鼠 ip 姜黄素(40 mg/kg),发现姜黄素可以长期增强 T 细胞的增殖能力,恢复肿瘤宿主的 T 细胞数量,且不会对自然杀伤细胞的细胞毒性产生影响。在对 Treg 细胞的影响

方面, Bhattacharyya 等<sup>[13]</sup>对正常小鼠和荷瘤小鼠 ig 姜黄素 (50 mg/kg), 发现姜黄素可以扩大中枢记忆性 T 细胞和效应记忆性 T 细胞群, 诱导 Th2 型免疫反应转化, 减弱肿瘤对 T 细胞的抑制, 抑制转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 和 IL-10 表达, 抑制 Treg 细胞活性, 减弱肿瘤介导的免疫抑制。除此之外, 姜黄素还可通过下调 CTLA-4 的表达、降低抑制性细胞因子分泌、降低 IL-2 的消耗和增加 IL-2 的表达来减弱 Treg 细胞对机体抗肿瘤免疫反应的抑制<sup>[14]</sup>。

### 3 姜黄素调节肿瘤相关分子的表达和活性

机体的抗肿瘤免疫系统受多种细胞因子调控, 如前列腺素 E<sub>2</sub> 可以抑制免疫细胞中 JAK3/STAT5 通路, 增加 T 细胞中促凋亡蛋白 Bax 的表达, 促进 T 细胞凋亡; TNF、IFN- $\gamma$  和 IL-12 可促进自然杀伤细胞的杀伤作用, 促进免疫系统对肿瘤细胞的清除; TGF- $\beta$ 、IL-10 则可以抑制 Th1 型免疫反应、抑制各种免疫细胞在肿瘤中的浸润、增殖、分化和活化以及诱导免疫细胞凋亡; CD44 蛋白可导致细胞毒性 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用下降, 与基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 结合后还可引导释放 TGF- $\beta$ ; 吡哆胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 可以抑制 T 细胞增殖; CSN5 可以维持肿瘤细胞表达的免疫抑制性配体程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 的稳定, 而 PD-L1 可以与 CD8<sup>+</sup> T 细胞表面的程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 结合, 抑制肿瘤特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞的功能等。

肿瘤可以通过分泌前列腺素 E<sub>2</sub> 促进 T 细胞凋亡, 而姜黄素可以抑制这种影响, 避免 T 细胞被肿瘤诱导凋亡 (图 1)<sup>[15]</sup>。Lv 等<sup>[16]</sup>在培养基中加入姜黄素 (50  $\mu$ mol/L) 和罗勒多糖 (100  $\mu$ g/mL), 培养 SKOV3 人卵巢癌细胞 24 h, 发现两者通过明显下调骨桥蛋白 (OPN)、CD44 和 MMP-9 的表达来调节 SKOV3 细胞和树突状细胞的侵袭, 且姜黄素比罗勒多糖对 CD44 有更明显的抑制作用。此外, 姜黄素可以明显抑制多种肿瘤细胞中 IDO 的表达及其活性, 从而减轻了 IDO 介导的对 T 细胞反应的抑制<sup>[17-18]</sup>。Lim 等<sup>[19]</sup>使荷瘤小鼠连续两周、每天 ig 姜黄素 (50 mg/kg), 发现姜黄素可以抑制 CSN5 的表达, 降低肿瘤细胞所表达的 PD-L1 的稳定性, 显著降低肿瘤细胞对肿瘤特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞的敏感性。

### 4 姜黄素联合免疫检查点抑制剂用于肿瘤治疗

免疫检查点 (immune checkpoints, ICs) 是一类免疫抑制性分子, 可以调节机体的免疫强度。但当 ICs 过度表达或功能过强, 则会使机体的免疫力低下, 使肿瘤得以生长发展。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 是近年来肿瘤免疫治疗的新热点, ICIs 通过阻断免疫检查点来恢复 T 细胞对肿瘤的杀伤作用, 从而阻断肿瘤免疫逃逸<sup>[20]</sup>。目前上市的免疫检查点抑制剂主要有 PD-1/PD-L1 抑制剂、IDO 抑制剂, 而姜黄素可以与免疫检查点抑制剂联合应用于肿瘤治疗, 见表 1。

表 1 姜黄素联合免疫检查点抑制剂治疗肿瘤

Table 1 Curcumin combined with immune checkpoint inhibitor in treatment of tumor

| 肿瘤类型  | 免疫检查点抑制剂       | 给药途径 | 给药剂量和时间                                                                                                        | 辅助治疗机制                                  | 文献 |
|-------|----------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----|
| 结肠癌   | PD-1/PD-L1 抑制剂 | ip   | 姜黄素 + PD-L1 抗体, 姜黄素 (5 mg·kg <sup>-1</sup> ) 给药至死亡, PD-L1 抗体 (200 $\mu$ g·100 $\mu$ L <sup>-1</sup> ) 第 7~13 天 | 抑制 STAT3 活性, 从而恢复树突状细胞活性                | 21 |
| 肝癌    | PD-1/PD-L1 抑制剂 | ip   | 姜黄素 (10 mg·kg <sup>-1</sup> ) + PD-L1 抗体 (10 mg·kg <sup>-1</sup> ), 持续 32 d                                    | 降低 TGF- $\beta$ 1 表达                    | 22 |
| 胃肠道肿瘤 | PD-1/PD-L1 抑制剂 | ig   | 姜黄素 (50 mg·kg <sup>-1</sup> ) + 西地那非 (5 mg·kg <sup>-1</sup> ), 连续 5 d                                          | 抑制 STAT3、STAT5 的活性和 NF- $\kappa$ B 的磷酸化 | 23 |
|       | PD-1/PD-L1 抑制剂 | ig   | 未标明                                                                                                            | 抑制 NF- $\kappa$ B 和 STAT3 的活性           | 24 |
| 黑色素瘤  | PD-1/PD-L1 抑制剂 | iv   | CUR@PPC-aPD-1 (300 $\mu$ g·kg <sup>-1</sup> ), 持续 10 d                                                         | 抑制 NF- $\kappa$ B, 从而抑制 Treg 细胞募集       | 25 |
|       | PD-1/PD-L1 抑制剂 | iv   | 未标明                                                                                                            | 作为化疗药物                                  | 26 |
|       | IDO 抑制剂        | iv   | 姜黄素 (3 mg·kg <sup>-1</sup> ) + NLG919 (2 mg·kg <sup>-1</sup> ), 2 次/3 d, 持续 20 d                               | 作为化疗药物                                  | 27 |

CD8<sup>+</sup> T 细胞活化后, 其表面会表达 PD-1, 而肿瘤细胞会表达相应配体 PD-L1, PD-L1 与 CD8<sup>+</sup> T 细胞表面的 PD-1 结合后会产生抑制性作用, 抑制肿瘤特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞对肿瘤的杀伤功能, 因此 PD-1/PD-L1 抗体是治疗肿瘤的有效手段之一。近年来, 将姜黄素结合 PD-1/PD-L1 抑制剂是肿瘤免疫治疗的新热点。姜黄素可以抑制 STAT3 活性来恢复树突状细胞活性, 从而增强肿瘤抗原特异性 T 细胞的诱导, 和 PD-1/PD-L1 抗体在 MC38 小鼠肿瘤模型中显示出协同抗肿瘤活性<sup>[21]</sup>。此外有文献报道, 姜黄素与抗 PD-1 的协同作用可减缓肝癌细胞增殖, 激活淋巴细胞, 抑制免疫逃避, 下调 TGF- $\beta$ 1 表达, 协同降低肝癌细胞生长速率, 改善肿瘤微环境<sup>[22]</sup>。Dent 等<sup>[23]</sup>对荷瘤小鼠 ig 西地那非 (5 mg/kg) 和姜黄素 (50 mg/kg), 连续 5 d, 在第 4、6 天注射给予 PD-1 抗体 (50 mg/kg), 发现姜黄素联合西地那非显著增强了随后施用的 PD-1 抗体的效力, 联合治疗显著降低胃肠道肿瘤生长速度。同样是胃肠道肿瘤, Hayakawa 等<sup>[24]</sup>发现姜黄素可以抑制 NF- $\kappa$ B 和 STAT3 的活性, 增强肿瘤抗原特异性 T 细胞的功能, 与 PD-L1 抗体具有明显的协同抗肿瘤活性。除此之外, 姜黄素结合 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗法在黑色素瘤的治疗中也颇见成效。Xiao 等<sup>[25]</sup>制备了一种核壳结构的纳米药物 CUR@PPC-aPD-1, 其表面携带 aPD-1, 内里负载姜黄素作为 NF- $\kappa$ B 抑制剂, 研究者对荷瘤小鼠 iv CUR@PPC-aPD-1 (300  $\mu$ g/kg), 发现该纳米药物抑制 Treg 细胞的募集, 促进抗肿瘤 T 细胞的增殖、分化和活化, 在体内外均显示出显著的抗肿瘤免疫治疗效果。Li 等<sup>[26]</sup>使用 T 细胞膜包裹制备的透明质酸二硫键-维生素 E 琥珀酸酯/姜黄素 (RCM), RCM@T 在细胞质内累积并释放药物, 姜黄素作为化疗药物, 而 T 细胞膜碎片靶向肿瘤细胞 PD-L1 抑制 PD-L1 的活性, 二者联合显著提高对肿瘤细胞的清除作用。

除 PD-1/PD-L1 外, IDO 也是在肿瘤免疫治疗中经常作为治疗靶点的免疫检查点, 可以抑制免疫细胞的增殖和分化能力, 从而使肿瘤逃逸机体的免疫监视<sup>[2]</sup>。Dai 等<sup>[27]</sup>制备对酸碱度和氧化还原反应敏感且可以转换电荷的药物输送纳米系统 PCPCD@NLG919, 其中装载 IDO 抑制剂 NLG919 和姜黄素, 该纳米系统体外和体内实验中均明显促进 T 细胞、肿瘤浸润性 B 细胞和自然杀伤细胞的增殖和树突状细胞的成熟, 在体外高效诱导肿瘤细胞

凋亡和抑制肿瘤转移。

## 5 姜黄素联合其他肿瘤免疫疗法用于肿瘤治疗

除免疫检查点封锁治疗以外, 肿瘤免疫治疗还包括细胞过继免疫治疗、肿瘤疫苗等。细胞过继免疫治疗指分离患者自体肿瘤浸润淋巴细胞或外周血淋巴细胞, 在体外扩增, 并回输患者体内, 该过程通常会结合免疫调节剂的应用以阻断肿瘤微环境中的免疫抑制分子, 姜黄素即可作为免疫调节剂与细胞过继免疫治疗结合应用。Chang 等<sup>[28]</sup>发现, 姜黄素可以改变肿瘤微环境, 增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞对肿瘤的细胞毒性, 且上调 CD8<sup>+</sup> T 细胞的数量, 抑制了肿瘤细胞 TGF- $\beta$  和 IDO 表达, 有效地降低了 Treg 细胞的数量, 姜黄素与细胞过继免疫治疗的联合具有协同抗肿瘤的作用。

肿瘤疫苗属于主动免疫疗法, 现存的肿瘤疫苗除人乳头瘤病毒疫苗是预防性疫苗外, 大多数都是治疗性疫苗<sup>[3]</sup>。由于肿瘤微环境的免疫抑制, 肿瘤疫苗的疗效也同样收到影响。Lu 等<sup>[29]</sup>制备了姜黄素-聚乙二醇缀合物 (CUR-PEG) 与 Trp2 肽疫苗联合用于治疗黑色素瘤, 发现该组合显著抑制 STAT3、IL-6 和 CCL2 表达, 下调 Treg 细胞水平, 促进 M1 到 M2 的转化, 升高 CD8<sup>+</sup> T 细胞群, 与单独治疗相比, 二者的组合产生了协同抗肿瘤效果。同样是黑色素瘤的治疗, 另有研究表明, 姜黄素与 FAP $\alpha$  疫苗联合也具有协同抗肿瘤作用, 联合疗法明显抑制小鼠黑色素瘤的生长, 且显著延长小鼠的生存期<sup>[30-31]</sup>。姜黄素与疫苗的组合还可以应用于肿瘤术后治疗。Liu 等<sup>[32]</sup>将姜黄素和纳米疫苗联合治疗应用于手术后肿瘤治疗, 有效地诱导残留癌细胞免疫原性细胞凋亡, 促进了肿瘤中 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的浸润, 特异性 T 细胞免疫显著增强, 更好地抑制局部肿瘤复发和转移。

## 6 结语

姜黄素是一种多靶点中药单体化合物, 具备抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性, 既可以调节肿瘤微环境中的免疫细胞功能性分化和细胞因子表达, 解除肿瘤介导的免疫抑制, 也可以作为治疗肿瘤的联合化疗药物, 在肿瘤治疗领域具有巨大潜力。针对姜黄素结合肿瘤免疫治疗的治疗策略正逐步引起学者的关注并初现成效, 但其中也发现很多待解决的问题, 如姜黄素联合用药时的临床安全剂量尚未确定, 作为 BCS IV 类药物, 姜黄素在体内的生物利用度低且代谢快, 以及在更细化的单细胞层

面姜黄素如何影响体内免疫系统激活等。希望通过更多、更深入的药理基础研究,使姜黄素免疫治疗策略作为有价值的临床手段应用于肿瘤患者。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 李芳芳, 郑尚永. 肿瘤免疫治疗现状及发展前景 [J]. 昆明理工大学学报: 自然科学版, 2019, 44(5): 76-83.
- [2] 张薇. 姜黄素和 IDO 抑制剂 NLG-919 抗肿瘤活性评价及其机理研究 [D]. 南京: 南京大学, 2016.
- [3] 郝希山, 任秀宝. 实体肿瘤细胞免疫治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [4] Dolati S, Ahmadi M, Aghebti-Maleki L, et al. Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators [J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(6): 1158-1167.
- [5] Sadeghi A, Rostamirad A, Seyyedebrahimi S, et al. Curcumin ameliorates palmitate-induced inflammation in skeletal muscle cells by regulating JNK/NF- $\kappa$ B pathway and ROS production[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(5): 1265-1272.
- [6] Khar A, Ali A M, Pardhasaradhi B V, et al. Antitumor activity of curcumin is mediated through the induction of apoptosis in AK-5 tumor cells [J]. *FEBS Lett*, 1999, 445: 165-168.
- [7] Kim J M, Noh E M, Kwon K B, et al. Curcumin suppresses the TPA-induced invasion through inhibition of PKC $\alpha$ -dependent MMP-expression in MCF-7 human breast cancer cells [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19: 1085- 1092.
- [8] Mukherjee S, Fried A, Hussaini R, et al. Phytosomal curcumin causes natural killer cell-dependent repolarization of glioblastoma (GBM) tumor-associated microglia/macrophages and elimination of GBM and GBM stem cells [J]. *BioMed Central*, 2018, 37(1): 168
- [9] Zhang H G, Kim H, Liu C, et al. Curcumin reverses breast tumor exosomes mediated immune suppression of NK cell tumor cytotoxicity [J]. *Biochem Biophys Acta*, 2007, 1773(7): 1116-1123
- [10] Mukherjee S, Hussaini R, White R, et al. TriCurin, A synergistic formulation of curcumin, resveratrol, and epicatechin gallate, repolarizes tumor-associated macrophages and triggers an immune response to cause suppression of HPV+ tumors [J]. *Cancer Imm, Immunother*, 2018, 67(5): 761-774.
- [11] Zheng P, Ding B, Jiang Z, et al. Ultrasound-augmented mitochondrial calcium ion overload by calcium nanomodulator to induce immunogenic cell death [J]. *Nano Lett*, 2021, 21(5): 2088-2093
- [12] Varalakshmi C, Ali A M, Pardhasaradhi B V V, et al. Immunomodulatory effects of curcumin: *In-vivo* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(5): 688-700.
- [13] Bhattacharyya S, Hossain D M S, Mohanty S, et al. Curcumin reverses T cell-mediated adaptive immune dysfunctions in tumor-bearing hosts [J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(4): 306-315
- [14] Zhao G J, Lu J Q, Tang L M, et al. Curcumin inhibits suppressive capacity of naturally occurring CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in mice *in vitro* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(1): 99-106
- [15] Bhattacharyya S, Mandal D, Saha B, et al. Curcumin prevents tumor-induced T cell apoptosis through Stat-5 $\alpha$ -mediated Bcl-2 induction [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(22): 15954.
- [16] Lv J, Shao Q Q, Wang H Y, et al. Effects and mechanisms of curcumin and basil polysaccharide on the invasion of SKOV3 cells and dendritic cells [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(5): 1580-1586
- [17] Jeong Y I, Kim S W, Jung I D, et al. Curcumin Suppresses the Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by blocking the Janus-activated kinase-protein kinase C $\delta$ -STAT1 signaling pathway in interferon- $\gamma$ -stimulated murine dendritic cells [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(6): 3700-3708
- [18] 张坤水, 李国成, 何玉文, 等. 姜黄素抑制 IFN- $\gamma$  诱导的肿瘤细胞内吲哚胺 2,3-双加氧酶的表达 [J]. *中药材*, 2008, 38(8): 1207-1211.
- [19] Lim S O, Li C W, Xia W, et al. Deubiquitination and stabilization of PD-L1 by CSN5 [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 1-15
- [20] 罗梦珺, 张丽瑾, 陈若冰, 等. 免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌新进展 [J]. *巴楚医学*, 2021, 4(2): 107-110.
- [21] Hayakawa T, Yaguchi T, Kawakami Y. Enhanced anti - tumor effects of the PD - 1 blockade combined with a highly absorptive form of curcumin targeting STAT3 [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111: 4626-4635.
- [22] Guo L, Li H, Fan T, et al. Synergistic efficacy of curcumin and anti-programmed cell death-1 in hepatocellular carcinoma [J]. *Life Sci*, 2021, 279: 119359.
- [23] Dent P, Booth L, Roberts J L, et al. (Curcumin+sildenafil) enhances the efficacy of 5FU and anti - PD1 therapies *in vivo* [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6862-6874.
- [24] Hayakawa T, Sugiyama J, Yaguchi T, et al. Enhanced anti-tumor effects of the PD-1/PD-L1 blockade by combining a highly absorptive form of NF- $\kappa$ B/STAT3 inhibitor curcumin [J]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2(Suppl 3): 210.

- [25] Xiao Z, Su Z, Han S, *et al.* Dual pH-sensitive nanodrug blocks PD-1 immune checkpoint and uses T cells to deliver NF- $\kappa$ B inhibitor for antitumor immunotherapy [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(6): 7785.
- [26] Li X, Zhang W, Lin J, *et al.* T cell membrane cloaking tumor microenvironment-responsive nanoparticle with smart "membrane escape mechanism" for enhanced immune-chemotherapy of melanoma [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(9): 3453-3464.
- [27] Dai L, Li X, Yao M, *et al.* Programmable prodrug micelle with size-shrinkage and charge-reversal for chemotherapy-improved IDO immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2020, 241: 119901.
- [28] Chang Y F, Chuang H Y, Hsu C H, *et al.* Immunomodulation of curcumin on adoptive therapy with T cell functional imaging in mice [J]. *Cancer Pre Res*, 2012, 5(3): 444-452.
- [29] Lu Y, Miao L, Wang Y, *et al.* Curcumin micelles remodel tumor microenvironment and enhance vaccine activity in an advanced melanoma model [J]. *Mol Ther*, 2016, 24(2): 364-374.
- [30] Jiang G M, Xie W Y, Wang H S, *et al.* Curcumin combined with FAPac vaccine elicits effective antitumor response by targeting indolamine-2,3-dioxygenase and inhibiting EMT induced by TNF- $\alpha$  in melanoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25932-25942.
- [31] 谢婉莹. 姜黄素联合 FAP $\alpha$  疫苗对黑色素瘤的影响及其机制探讨 [D]. 衡阳: 南华大学, 2015.
- [32] Liu X, Feng Z J, Wang C R, *et al.* Co-localized delivery of nanomedicine and nanovaccine augments the postoperative cancer immunotherapy by amplifying T-cell responses [J]. *Biomaterials*, 2020, 230: 119649.

【责任编辑 解学星】