

姜黄素防治口腔恶性肿瘤作用机制的研究进展

刘鹏

唐山市人民医院 口腔科, 河北 唐山 063000

摘要: 口腔恶性肿瘤是头颈部常见病变, 是发生于口腔部位的恶性肿瘤总称, 包括牙龈癌、口咽癌、唇癌、舌癌、口腔鳞状细胞癌等。口腔恶性肿瘤在临床上多采用综合治疗手段。姜黄素是从姜黄、郁金中提取的活性成分, 可以通过诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、降低肿瘤细胞侵袭力、诱导细胞自噬、抗氧化作用、抗炎作用、抗口腔纤维化、提高放化疗疗效等多种途径发挥显著的抗口腔癌作用。对姜黄素防治口腔恶性肿瘤的作用机制进行综述, 以期姜黄素的临床运用提供参考。

关键词: 姜黄素; 口腔恶性肿瘤; 细胞凋亡; 细胞增殖; 细胞自噬; 抗氧化; 抗炎; 抗口腔纤维化

中图分类号: R988.2; R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)12-2906-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.043

Research progress on mechanism of curcumin in prevention and treatment of oral cancer

LIU Peng

Department of Stomatology, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China

Abstract: Oral malignant tumor is a common pathological change of head and neck, and it is a general term for malignant tumors that occur in the oral cavity, including gum cancer, oropharyngeal cancer, lip cancer, tongue cancer, oral squamous cell carcinoma, etc. Oral malignant tumors are mostly treated with comprehensive treatment in clinical. Curcumin is the active ingredient from *Curcuma Longae Rhizoma* and *Curcuma Radix*, which can play a significant anti-cancer effect by inducing apoptosis, inhibiting cell proliferation, reducing tumor cell invasiveness, inducing autophagy, anti-oxidation, anti-inflammatory, anti-oral fibrosis, improving the curative effect of chemoradiotherapy and other ways. This paper reviews the mechanism of curcumin in prevention and treatment of oral malignant tumors, hoping to provide a reference for the clinical application of curcumin.

Key words: curcumin; oral cancer; apoptosis; cell proliferation; autophagy; anti-oxidation; anti-inflammatory; anti-oral fibrosis

口腔恶性肿瘤是头颈部常见病变, 是发生于口腔部位的恶性肿瘤总称, 包括牙龈癌、口咽癌、唇癌、舌癌、口腔鳞状细胞癌等^[1]。口腔恶性肿瘤的早期症状较轻, 病变范围较小, 在临床上多采用综合治疗手段, 大部分可通过外科手术治疗, 但术后常联合放化疗以巩固疗效。常规放化疗在抗肿瘤的同时易引起味觉障碍、基因突变、神经症状、口干等多种并发症, 影响患者的生存质量^[2]。姜黄素是从姜黄、郁金中提取的活性成分, 具有调脂、降糖、抗肿瘤、抗炎、抗纤维化、抗病毒、抗氧化、清除自由基等多种生物学功能^[3]。姜黄素可以通过诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、降低肿瘤细胞侵袭力、诱导细胞自噬、抗氧化作用、抗炎作用、抗口腔纤

维化、提高放化疗疗效等多种途径发挥显著的抗口腔癌作用。本文对姜黄素防治口腔恶性肿瘤的作用机制进行综述, 以期姜黄素的临床应用提供参考。

1 诱导细胞凋亡

细胞凋亡是指肿瘤细胞程序性死亡, 在维持生命体稳定方面具有重要意义, 氧自由基 (ROS)、应激活化蛋白激酶 1/2 (JNK1/2)、DNA 碱基切除修复 (BER)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 等多种信号通路参与细胞凋亡进程, 促使肿瘤细胞细胞凋亡^[4]。Semlali 等^[5]选取口腔癌 Ca9-22 细胞系进行细胞培养, 结果显示, 3、5、10 mmol/L 姜黄素呈剂量相关性抑制口腔癌细胞的生长, 可通过增加细胞

收稿日期: 2022-09-16

基金项目: 河北省卫生健康委医学科学研究课题计划 (20171377)

作者简介: 刘鹏 (1978—), 男, 河北唐山人, 主治医师, 本科, 研究方向为口腔医学。E-mail: pengliu0829@163.com

周期蛋白依赖性激酶抑制剂 (CDKI) 如 p21、p27、p16、p53、Rb 的表达来诱导细胞周期停滞, 特异性抑制 ERK1/2 磷酸化, p38、STAT 和 AKT 磷酸化, 细胞核转录因子- κ B (NF- κ B) 和 Wnt/ β -catenin 等信号通路, 通过靶向作用于线粒体途径诱导细胞凋亡, 靶向 LC3B、p62 蛋白表达, 促进口腔癌细胞的自噬, 抑制口腔癌细胞中上皮到间充质转化的过程, 并介导抗转移活性, 还能产生大量细胞内谷胱甘肽 (GSH), 以降低 ROS 的生成, 其机制与姜黄素诱导癌细胞凋亡有关。Chen 等^[6]选取人口腔鳞状癌 OSCC 细胞进行细胞培养实验, 结果显示, 0、2.5、5、10、20 mmol/L 姜黄素能抑制人口腔鳞状癌细胞 SCC-9、HSC-3 细胞的生长和增殖, 促进细胞凋亡, 增加裂解相关蛋白半胱天冬酶 (caspase) -3 的水平, 降低 SCC-9、HSC-3 细胞中的细胞凋亡抑制蛋白 (cIAP-1) 和 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 的表达, 其机制与姜黄素通过激活 JNK1/2 信号传导促使细胞凋亡有关。Molla 等^[7]选取 OSCC H-357 细胞进行体外培养, 结果显示, 10 μ mol/L 姜黄素能增强奥拉帕尼的抗口腔癌作用, 能进一步组织细胞增殖, 阻止细胞进入 S 期, 其机制与姜黄素阻断 BER 通路促进细胞凋亡有关。冯儒学等^[8]选取口腔鳞状癌细胞 Tca8113 细胞进行体外实验, 结果表明, 25、50、100 μ mol/L 姜黄素能抑制肿瘤细胞中 PI3K、p-Akt、mTOR 的蛋白、mRNA 表达, 降低细胞活性, 提高细胞凋亡率, 其机制与姜黄素抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路传导有关。

2 抑制细胞增殖

细胞增殖是恶性肿瘤主要的生物特征, 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /ERK、Sp1/NF- κ B、CAF-1、Wnt/ β -catenin、表皮生长因子受体 (EGFR) 等多种信号通路直接参与恶性肿瘤细胞的增殖^[9]。EGFR 属于酪氨酸受体激酶家族, 参与复杂的信号转导, 可促使细胞增殖、生长、黏附、迁移和分化, EGFR 被认为是癌症治疗的重要靶点^[10]。Lu 等^[11]选取 OSCC HSC-3 细胞进行体外培养, 结果显示, 100 ng/mL 姜黄素能上调 HSC-3 细胞 miR-31、miR-181b 和 miR-222 基因的表达, 下调 EGFR、CCAAT 增强子结合蛋白 β (C/EBP β) mRNA 的表达, 其机制与姜黄素阻止 EGFR 信号传导密切相关。Zhen 等^[12]选取 OSCC SCC-25 细胞系进行体外实验, 结果显示, 10、20、40、80 μ mol/L 姜黄素能剂量相关性地抑制细胞的增殖、活力、侵袭力, 调控细胞停止于

G₂/M 期, 下调基质金属蛋白酶 (MMP) -2、MMP-9、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) 的表达, 降低 EGFR 的关键下游信号分子 Akt 的磷酸化, ERK1/2 的磷酸化和 STAT3 的磷酸化, 其机制与姜黄素通过 EGFR 信号通路介导 SCC-25 细胞的增殖有关。Ardito 等^[13]选取舌鳞状细胞癌 (TSCC) 细胞进行体外实验, 结果证实, IC₅₀ 值为 10 μ mol/L 的姜黄素能有效抑制细胞的增殖, 降低细胞迁移、侵袭。Lin 等^[14]选取口腔癌细胞 CAL-27 进行细胞培养试验, 结果显示, 50 ng/mL 姜黄素能显著抑制 CAL-27 凋亡, 其活性强于顺铂, 可提高细胞色素 C、cleaved caspase-3、cleaved caspase-9 的表达, 其机制与姜黄素抑制丝裂原活化蛋白激酶 MAPK/ERK 信号通路发挥抑制细胞增殖有关。Liu 等^[15]选取 OSCC HSC3 和 CAL33 细胞系进行体外实验, 结果显示, 5~20 mmol/L 姜黄素能限制 HSC3、CAL33 细胞系的增殖, 降低 Sp1、p65、HSF1 的表达, 其机制与姜黄素通过 Sp1/NF- κ B 依赖性途径抑制 OSCC 细胞增殖有关。Ba 等^[16]选取 TSCC CAL-27 细胞进行细胞培养试验, 结果显示, 5、10、20、40、60、80 μ mol/L 姜黄素能降低 CAL-27 细胞活力、增殖, 阻止 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、Smad2/3 磷酸化, 抑制 MMP-2、基质细胞衍生因子-1 (SDF-1)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 的表达, 减弱 CAL-27 细胞的致瘤性, 其机制与姜黄素抑制 CAF-1 介导的细胞增殖有关。Xiao 等^[17]选取口腔鳞状癌细胞 SCC-9 进行体外培养, 结果显示, 20、40、60 μ mol/L 姜黄素能抑制鳞癌细胞 miR-9 的表达, 限制 SCC-9 细胞的增殖, 抑制糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)、 β -catenin、cyclin D1 的表达, 其机制与降钙素抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥抗细胞增殖作用。

3 降低肿瘤细胞侵袭力

肿瘤的侵袭和转移与恶性肿瘤患者预后密切相关, 上皮-间充质转化是肿瘤侵袭转移能力的主要病理改变, 能促进免疫抑制、降低细胞凋亡, 逆转上皮-间充质转化进程, 对控制肿瘤生长具有积极意义^[18]。Shin 等^[19]选取口腔鳞状癌细胞 OSCC YD-10B 细胞进行细胞培养试验, 结果显示, 0.5 μ mol/L 姜黄素能抑制 MMP-2、MMP-9、uPA、uPAR、PAI-1、PAI-2 的表达, 显著下降 ERK/MAP 和 NF- κ B 活化, 其机制与姜黄素降低肿瘤细胞侵袭力有关。Lee 等^[20]使用 OSCC SCC-25 细胞进行体外培

养,结果显示,2.5、5、10、15、30 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素能呈剂量相关性抑制 SCC-25 细胞生长,降低细胞中 MMP-2、MMP-9 的水平,促使钙黏附蛋白-E (E-cadherin)、p53、Snail、Twist 蛋白的表达,其机制与姜黄素调节 p53/ E-cadherin 信号通路抑制口腔鳞状细胞癌上皮-间充质转化有关。Ohnishi 等^[21]选取 OSCC 细胞系 HSC-4 和 Ca9-22 进行体外培养,结果显示,10、20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素能抑制 HSC-4 细胞的侵袭和迁移,降低肝细胞生长因子诱导的细胞侵袭和迁移,降低 MMP-2 和 MMP-9 的表达,其机制与姜黄素抑制口腔癌细胞 c-Met 表达以抑制肝细胞生长因子诱导的上皮-间充质转化有关。Chang 等^[22]使用口腔癌 SAS 细胞建立口腔癌小鼠模型,结果显示,500 mg/kg 姜黄素能上调口腔角质形成细胞的胰岛素样生长因子结合蛋白 5 (IGFBP-5) 的表达,介导 CCAAT 增强子结合蛋白 α (C/EBP α) 的突变,其机制与姜黄素通过上调 IGFBP-5 和 C/EBP α 来抑制口腔癌的毒性有关。

4 诱导细胞自噬

Hsiao 等^[23]选取人口腔癌细胞 SAS 进行体外培养,结果显示,30 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素能诱导 SAS 细胞凋亡,能显著抑制 caspase-6、p53、AIF 蛋白表达,诱导 p-ATR、DNA-PKcs、BRCA-1、p-ATM 等细胞相关凋亡蛋白表达,降低细胞中 NF- κ B 结合 DNA、MMP、AIF 的表达,提高 ROS 的表达,增强 CUR、DMC、BDMC 的表达,其机制与姜黄素促使口腔癌细胞自噬有关。Kim 等^[24]选取 OSCC 细胞,1、5、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素能剂量相关性抑制 OSCC 细胞死亡,联合紫杉醇能促进肿瘤细胞凋亡,促使 OSCC 细胞自噬,呈时间相关性增加多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP)、caspase-3 的表达,促进 ROS 的生成,其机制与姜黄素诱导 OSCC 细胞自噬有关。

5 抗氧化作用

Maulina 等^[25]通过二甲基苯并蒽诱导建立口腔鳞状细胞癌上皮发育不良模型,100 mg/kg 姜黄素能显著减轻上皮发育不良症状,有助于组织细胞结构异化、角化过度、细胞核异常等症状,其机制与姜黄素抑制血红素加氧酶-1 免疫表达有关。Chien 等^[26]使用 OSCC 细胞进行体外实验,30 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素促使 OSCC 细胞凋亡,停滞于 G₂/M 期,其机制与姜黄素抑制血红素加氧酶-1 活性通路有关。

6 抗炎作用

炎症通路紊乱在癌症发展中起着关键作用,炎

症反应可诱导细胞因子、ROS、环加氧酶-2 (COX-2)、NF- κ B、Akt、激活蛋白 1 (AP1)、信号换能器、转录 3 (STAT3)、激活因子等多种炎症介质的产生,参与癌症的发生、发展^[27]。NF- κ B 是一种促炎转录因子,可调节细胞因子白细胞介素 (IL)-1、IL-2 和干扰素- γ (IFN- γ) 的表达,参与癌症进展和炎症相关的多种细胞信号通路,磷酸化的 NF- κ B 结合 DNA 可开始癌基因的转录,癌基因阻断细胞凋亡,启动细胞增殖和血管生成^[28]。Sharma 等^[29]使用无烟烟草提取物刺激口腔鳞癌细胞系 HNSCC、HMOS-III 细胞,结果显示,25、50 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素能促进口腔前肿瘤和肿瘤细胞,抑制无烟烟草提取物促使 HMOS-III 细胞中 NF- κ B 的激活,阻止 COX-2 的表达,其机制与姜黄素阻止 NF- κ B 的激活有关。Chiang 等^[30]将 SAS 口腔癌细胞接种于小鼠模型中,结果 70 mg/kg 姜黄素能诱导 SAS 细胞凋亡,时间相关性提高 VEGF、MMP-9、Bcl-2、XIAP、C-FLIP 等 NF- κ B 下游效应蛋白的表达,能提高辐射对 SAS 细胞的抗肿瘤作用,其机制与姜黄素抑制 NF- κ B 活性有关。Liao 等^[31]选取口腔癌 CAL-27 细胞进行体外培养,结果 2.5、5.0、7.5 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素能剂量相关性可限制 CAL-27 细胞生长,使细胞凋亡率从 14% 提高到 26%,能抑制 Notch-1、Hes-1、Hes-5、Hey-1、VEGF、MMP-9、Invasion mRNA 的表达,其机制与姜黄素通过抑制 Notch-1、NF- κ B 信号通路抑制口腔癌生长有关。Maulina 等^[32]使用 7,12-二甲基苯蒽建立口腔鳞状细胞癌大鼠模型,结果 100 mg/kg 姜黄素能抑制肿瘤细胞中 NF- κ B、COX-2 的表达,抑制上皮异型增生水平,其机制与姜黄素抗 COX-2 活性有关。Mishra 等^[33]选取人口咽鳞状细胞癌细胞系 93VU147T 进行体外实验,结果显示,100 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素能降低 HPV16 感染的口腔细胞活力,下调抗凋亡标志物 Bcl-2 和 cIAP,上调凋亡蛋白 Bax,抑制口腔癌细胞中癌基因 E6 的转录子的表达,抑制 AP-1、NF- κ B 的活化,其机制与下调细胞转录因子 AP-1 和 NF- κ B 转录以抑制人瘤病毒增殖有关。吴丽琼等^[34]研究结果表明,姜黄素能显著抑制人口腔表皮样癌 KB 细胞的增殖,促使细胞凋亡,其机制与抑制花生四烯酸代谢通路中 COX-2、5-LOX 的表达有关。Singh 等^[35]研究结果表明,使用二氧化硅纳米颗粒作为载体递送姜黄素能显著抑制 NF- κ B 的活性,降低 MMP-9、VEGF、TNF- α 表达,其活性明显高于游离姜黄素。

7 抗口腔纤维化

Fazli 等^[36]通过致癌物质建立口腔癌大鼠模型,结果显示,4 mg/kg 姜黄素能显著抑制 KB 口腔癌细胞和 HUVEC 细胞的生长,漱口水和注射的姜黄素均可用于口腔癌的防治,其机制与姜黄素显著细胞角质化有关。

8 提高放化疗疗效

Siddappa 等^[37]使用硝基喹啉-1-氧化物建立口腔癌模型,结果显示,14.3 μg/mL 姜黄素能降低 CD44、CD133、ALDH1A1、NOTCH1、JAGGED1、STAT3 的表达,联合二甲双胍可增强抗癌活性,降低 NF-κB、pS6 的表达,证实姜黄素可作为化疗辅助治疗药物,提高抗癌活性。López-Jornet 等^[38]选取口腔鳞状细胞癌 PECA-PJ15 细胞进行培养,结果显示,3、3.75、4.75、5.25 mmol/L 姜黄素能降低细胞的活力,提高放疗的抗癌效果,证实姜黄素可作为放疗的辅助药物。Srivastava 等^[39]将姜黄素与 5-氟尿嘧啶制作成纳米颗粒,可发挥更高的剂量相关性抗癌作用,能显著提高对口腔癌的抗癌活性。

9 结语

姜黄素虽然可以通过诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、降低肿瘤细胞侵袭力、诱导细胞自噬、抗氧化作用、抗炎作用、抗口腔纤维化、提高放化疗疗效等多种途径发挥显著的抗口腔癌作用,但由于姜黄素的药物吸收低、代谢快速、生物利用度较差,限制了其在临床治疗中的疗效^[40],后续应进行进一步的临床试验。目前姜黄素用于口腔恶性肿瘤的研究多停留在基础研究阶段,临床上尚缺乏姜黄素的单体药物或复方制剂,因此需要还进一步的姜黄素防治口腔恶性肿瘤的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Montero P H, Patel S G. Cancer of the oral cavity [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2015, 24(3): 491-508.
- [2] Balasundaram I, Payne K F, Al-Hadad I, et al. Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity [J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(4): 239-244.
- [3] Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and cancer [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2376.
- [4] Zhu B, Jiang Q, Que G, et al. Role of autophagy and apoptosis in atrophic epithelium in oral submucous fibrosis [J]. *J Oral Sci*, 2020, 62(2): 184-188.
- [5] Semlali A, Contant C, Al-Otaibi B, et al. The curcumin analog (PAC) suppressed cell survival and induced apoptosis and autophagy in oral cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11701.
- [6] Chen C W, Hsieh M J, Ju P C, et al. Curcumin analog HO-3867 triggers apoptotic pathways through activating JNK1/2 signalling in human oral squamous cell carcinoma cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(8): 2273-2284.
- [7] Molla S, Chatterjee S, Sethy C, et al. Olaparib enhances curcumin-mediated apoptosis in oral cancer cells by inducing PARP trapping through modulation of BER and chromatin assembly [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2021, 105: 103157.
- [8] 冯儒学, 蔡仁刚, 解丹丹. 姜黄素对口腔鳞状细胞癌 Tca8113 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *成都医学院学报*, 2019, 14(1): 25-30.
- [9] Tuominen H, Rautava J. Oral microbiota and cancer development [J]. *Pathobiology*, 2021, 88(2): 116-126.
- [10] Wisniewski D J, Ma T, Schneider A. Fatty acid synthase mediates high glucose-induced EGFR activation in oral dysplastic keratinocytes [J]. *J Oral Pathol Med*, 2021, 50(9): 919-926.
- [11] Lu W C, Kao S Y, Yang C C, et al. EGF up-regulates miR-31 through the C/EBPβ signal cascade in oral carcinoma [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108049.
- [12] Zhen L, Fan D, Yi X, et al. Curcumin inhibits oral squamous cell carcinoma proliferation and invasion via EGFR signaling pathways [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 6438-6446.
- [13] Ardito F, Perrone D, Giuliani M, et al. Effects of curcumin on squamous cell carcinoma of tongue: An *in vitro* study [J]. *Curr Top Med Chem*, 2018, 18(3): 233-243.
- [14] Lin C, Tu C, Ma Y, Y, et al. Curcumin analog EF24 induces apoptosis and downregulates the mitogen activated protein kinase/extracellular signal-regulated signaling pathway in oral squamous cell carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4927-4933.
- [15] Liu T, Long T, Li H. Curcumin suppresses the proliferation of oral squamous cell carcinoma through a specificity protein 1/nuclear factor-κB-dependent pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3): 202.
- [16] Ba P, Xu M, Yu M, et al. Curcumin suppresses the proliferation and tumorigenicity of Cal27 by modulating cancer-associated fibroblasts of TSCC [J]. *Oral Dis*, 2020, 26(7): 1375-1383.
- [17] Xiao C, Wang L, Zhu L, et al. Curcumin inhibits oral squamous cell carcinoma SCC-9 cells proliferation by regulating miR-9 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 454(4): 576-580.
- [18] Cho E S, Kang H E, Kim N H, et al. Therapeutic

- implications of cancer epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(1): 14-24.
- [19] Shin H K, Kim J, Lee E J, *et al.* Inhibitory effect of curcumin on motility of human oral squamous carcinoma YD-10B cells via suppression of ERK and NF-kappaB activations [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(4): 577-582.
- [20] Lee A Y, Fan C C, Chen Y A, *et al.* Curcumin inhibits invasiveness and epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma through reducing matrix metalloproteinase 2, 9 and modulating p53-E-cadherin pathway [J]. *Integr Cancer Ther*, 2015, 14(5): 484-490.
- [21] Ohnishi Y, Sakamoto T, Zhengguang L, *et al.* Curcumin inhibits epithelial-mesenchymal transition in oral cancer cells via c-Met blockade [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(6): 4177-4182.
- [22] Chang K W, Hung P S, Lin I Y, *et al.* Curcumin upregulates insulin-like growth factor binding protein-5 (IGFBP-5) and C/EBPalpha during oral cancer suppression [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(1): 9-20.
- [23] Hsiao Y T, Kuo C L, Chueh F S, *et al.* Curcuminoids induce reactive oxygen species and autophagy to enhance apoptosis in human oral cancer cells [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(5): 1145-1168.
- [24] Kim J Y, Cho T J, Woo B H, *et al.* Curcumin-induced autophagy contributes to the decreased survival of oral cancer cells [J]. *Arch Oral Biol*, 2012, 57(8): 1018-1025.
- [25] Maulina T, Widayanti R, Hardianto A, *et al.* The usage of curcumin as chemopreventive agent for oral squamous cell carcinoma: An experimental study on Sprague-Dawley rat [J]. *Integr Cancer Ther*, 2019, 18: 1534735418822094.
- [26] Chien M H, Shih P C, Ding Y F, *et al.* Curcumin analog, GO-Y078, induces HO-1 transactivation-mediated apoptotic cell death of oral cancer cells by triggering MAPK pathways and AP-1 DNA-binding activity [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(4): 375-388.
- [27] Singh N, Baby D, Rajguru J P, *et al.* Inflammation and cancer [J]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(3): 121-126.
- [28] Dan H, Liu S, Liu J, *et al.* RACK1 promotes cancer progression by increasing the M2/M1 macrophage ratio via the NF-kB pathway in oral squamous cell carcinoma [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(4): 795-807.
- [29] Sharma C, Kaur J, Shishodia S, *et al.* Curcumin down regulates smokeless tobacco-induced NF-kappaB activation and COX-2 expression in human oral premalignant and cancer cells [J]. *Toxicology*, 2006, 228(1): 1-15.
- [30] Chiang I T, Liu Y C, Hsu F T, *et al.* Curcumin synergistically enhances the radiosensitivity of human oral squamous cell carcinoma via suppression of radiation-induced NF-kB activity [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(4): 1729-1737.
- [31] Liao S, Xia J, Chen Z, *et al.* Inhibitory effect of curcumin on oral carcinoma CAL-27 cells via suppression of Notch-1 and NF-kB signaling pathways [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(4): 1055-1065.
- [32] Maulina T, Hadikrishna I, Hardianto A, *et al.* The therapeutic activity of curcumin through its anti-cancer potential on oral squamous cell carcinoma: A study on Sprague Dawley rat [J]. *SAGE Open Med*, 2019, 7: 2050312119875982.
- [33] Mishra A, Kumar R, Tyagi A, *et al.* Curcumin modulates cellular AP-1, NF-kB, and HPV16 E6 proteins in oral cancer [J]. *eCancerMedicalScience*, 2015, 23(9): 525.
- [34] 吴丽琼, 孙正, 张辛燕, 等. 姜黄素和乳香酸对人口腔表皮样癌 KB 细胞中花生四烯酸代谢通路 COX-2 和 5-LOX 的作用 [J]. *口腔生物医学*, 2011, 2(2): 57-61.
- [35] Singh S P, Sharma M, Gupta P K. Enhancement of phototoxicity of curcumin in human oral cancer cells using silica nanoparticles as delivery vehicle [J]. *Lasers Med Sci*, 2014, 29(2): 645-652.
- [36] Fazli B, Irani S, Bardania H, *et al.* Prophylactic effect of topical (slow-release) and systemic curcumin nano-niosome antioxidant on oral cancer in rat [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 109.
- [37] Siddappa G, Kulsum S, Ravindra D R, *et al.* Curcumin and metformin-mediated chemoprevention of oral cancer is associated with inhibition of cancer stem cells [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(11): 2446-24460.
- [38] López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Gómez-García F. Effect of curcumin and irradiation in PE/CA-PJ15 oral squamous cell carcinoma [J]. *Acta Odontol Scand*, 2011, 69(5): 269-273.
- [39] Srivastava S, Mohammad S, Pant A B, *et al.* Co-delivery of 5-fluorouracil and curcumin nanohybrid formulations for improved chemotherapy against oral squamous cell carcinoma [J]. *J Maxillofac Oral Surg*, 2018, 17(4): 597- 610.
- [40] 张惜琴, 范媛媛, 梁靓靓, 等. 姜黄素纳米制剂抗消化系统肿瘤的药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(7): 1440- 1445.

[责任编辑 解学星]