

• 综 述 •

姜黄素调控非编码 RNA 抗肿瘤的研究进展

钟敏, 范妮, 陈雅彤, 孙玉姣, 付慧, 葛军*, 李英鹏*

天津中医药大学, 天津 301617

摘 要: 姜黄素是姜黄中一种小分子多酚化合物, 是姜黄发挥生物活性的最主要成分, 具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤等广泛的药理作用。近年来, 非编码 RNA (ncRNA) 作为姜黄素潜在的治疗靶点被广泛研究。姜黄素可通过 ncRNA 影响调控肿瘤细胞增殖、凋亡和迁移的关键信号通路或直接作用于相关蛋白进而发挥抗肿瘤作用。综述了姜黄素参与调控微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (LncRNA) 和环状 RNA (circRNA) 发挥抗肿瘤作用的情况, 希望对姜黄素的抗肿瘤研究提供参考依据。

关键词: 姜黄素; 非编码 RNA; 微小 RNA; 长链非编码 RNA; 环状 RNA; 抗肿瘤作用

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)02-0467-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.040

Advances on curcumin regulating non-coding RNA against tumor

ZHONG Min, FAN Ni, CHEN Ya-tong, SUN Yu-jiao, FU Hui, GE Jun, LI Ying-peng

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Curcumin is a kind of small molecular polyphenol compound in *Curcumae Longae Rhizoma*, which is the most important component in *Curcumae Longae Rhizoma* to exert biological activity, and has a wide range of pharmacological effects, such as anti-inflammatory, antioxidant, antiviral, and anti-tumor, etc. In recent years, non-coding RNA (ncRNA) has been widely studied as a potential therapeutic target of curcumin. Curcumin can play an anti-tumor role by influencing the key signal pathway regulating the proliferation, apoptosis, and migration of tumor cells through ncRNA or directly acting on related proteins. This paper reviews anti-tumor activity of curcumin in regulating microRNA (miRNA), long-chain non-coding RNA (LncRNA) and circular RNA (circRNA), hoping to provide reference for the anti-tumor research of curcumin.

Key words: curcumin; non-coding RNA; miRNA; LncRNA; circRNA; anti-tumor activity

姜黄素是姜黄中一种小分子多酚化合物, 是姜黄发挥生物活性的最主要成分, 具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤等广泛的药理作用。因低毒高效、抗癌谱广等特点, 姜黄素抗肿瘤作用被广泛研究^[1-2]。姜黄素可通过调节核因子 κ B (NF- κ B) 和 Wnt/ β -catenin 等多种细胞信号通路和靶点抑制肿瘤相关的因子表达, 进而抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[3-4]。近年来, 非编码 RNA (ncRNA) 作为姜黄素潜在的治疗靶点被广泛研究。ncRNAs 是指转录中

不翻译为蛋白质的 RNA 分子, 包括微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (LncRNA) 和环状 RNA (circRNA) 等。ncRNAs 作为肿瘤驱动因子或抑制因子与启动子结合或直接与蛋白相互作用, 进而介导肿瘤细胞发展的各个过程, 在多种癌症中失调^[5]。姜黄素可通过 ncRNA 影响调控肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移的关键信号通路或直接作用于相关蛋白, 进而发挥抗肿瘤作用。本文综述了姜黄素参与调控 microRNA、LncRNA 和 circRNA 发挥抗肿瘤作用的

收稿日期: 2022-12-07

基金项目: 天津市教委科研计划项目 (2021KJ126)

作者简介: 钟敏 (2000—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: zm2247165256@163.com

*通信作者: 葛军 (1987—), 男, 讲师, 博士, 研究方向为天然产物结构修饰。E-mail: gejun87@126.com

李英鹏 (1987—), 男, 副教授, 博士, 研究方向为中药肿瘤药理与制剂靶向递药系统。E-mail: liyingpeng@tjtcu.edu.cn

miRNA 是一段长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 与靶 mRNA 的调控位点相结合参与转录后基因的表达调控。大量的研究证实,

miRNA 在恶性肿瘤的发生、发展中发挥关键作用^[6]。姜黄素可以调控特定 miRNA 的表达进而调节相应靶基因或信号通路,影响肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移。姜黄素通过调控 miRNA 主要影响 Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt 和 p53 信号通路,见图 1。

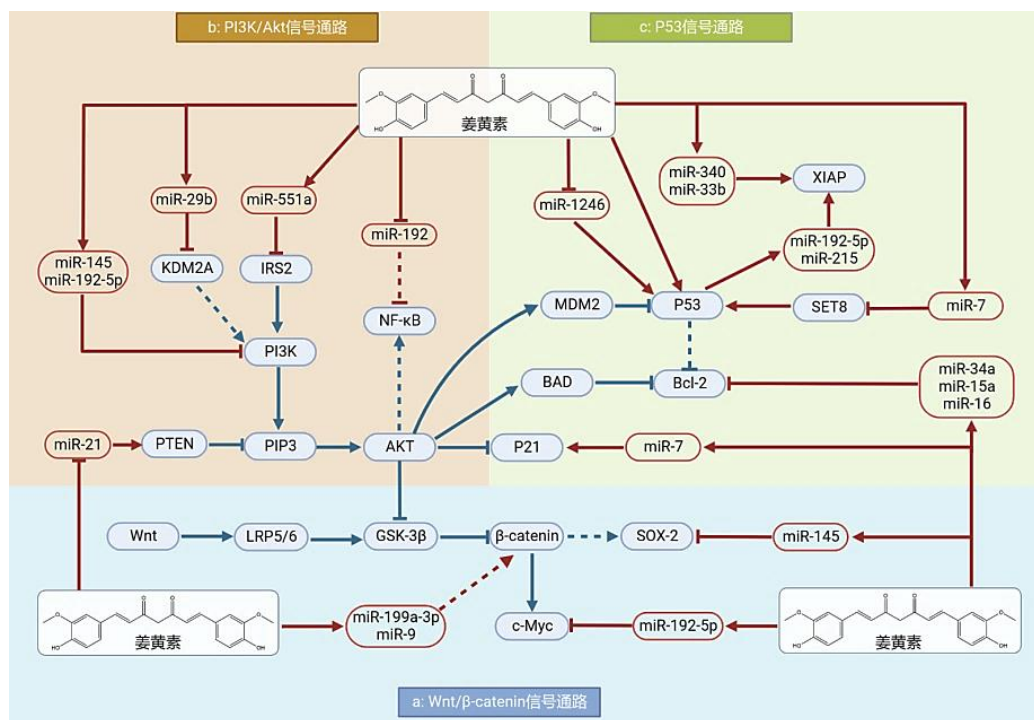


Fig. 1 Curcumin affects key targets of Wnt/ β -catenin, PI3K/Akt, and p53 signaling pathway by regulating miRNA

Wnt/ β -catenin 是一条在生物进化中极为保守的信号通路,参与细胞增殖、分化、凋亡等生理过程,Wnt/ β -catenin 级联反应失调驱动癌症发展,导致恶性肿瘤的发生。研究表明,姜黄素可通过抑制白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、环氧化酶-2 (COX-2)促炎因子的表达和下调 Wnt/ β -catenin 信号通路中的关键下游靶标 Axin2,进而逆转由偶氮甲基甲烷 (AOM)-葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的结直肠癌,发挥抗癌作用^[7]。

分别转染阴性对照物和 miR-199a-3p 抑制物后用姜黄素 (40 $\mu\text{mol/L}$) 处理, 发现 miR-199a-3p 低表达组 C4-2 细胞增殖、迁移、侵袭能力显著提高, Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白表达水平显著升高。此外, 研究发现, 非小细胞肺癌细胞 A427、A549 用姜黄素 (20 $\mu\text{mol/L}$) 处理后, miR-192-5p 和 c-Myc 表达水平分别呈浓度相关性增加和降低, miR-192-5p 敲除逆转了姜黄素对非小细胞肺癌细胞增殖和迁移的抑制作用, 同时姜黄素诱导的 β -catenin、cyclin D1 和 c-Myc 表达水平均降低, c-Myc 沉默部分逆转了该作用, 结果表明姜黄素可能通过上调 miR-192-5p 进而靶向 c-Myc 和失活 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制非小细胞肺癌^[10]。

PI3K 是磷脂酰肌醇 3-激酶, 分为 IA、IB 两个亚型, 分别接受来自酪氨酸激酶偶联受体和 G 蛋白偶联受体传递的信号。近年来相关研究发现, IA 型

PI3K 和下游分子蛋白激酶 B (PKB 或 Akt) 组成的 PI3K/Akt 信号通路与人类肿瘤发生密切相关, 是影响肿瘤发生和发展的经典通路之一。PI3K/Akt 信号通路常与下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 相连称为 PI3K/Akt/mTOR 通路, 该通路过度激活可抑制细胞凋亡, 促进肿瘤侵袭和转移^[11]。

miR-145 作为肿瘤抑制因子在不同类型癌症中发挥作用, Zhu 等^[12]发现在喉鳞状细胞癌细胞系 TU-177、TU212、AMC-HN-8 中 miR-145 表达降低, 且 miR-145 过表达抑制喉鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 促进喉鳞状细胞癌细胞凋亡, 姜黄素 (20 $\mu\text{mol/L}$) 处理可增强 miR-145 诱导的 PI3K/Akt/mTOR 通路的抑制作用。miR-192-5p 作为胰腺癌^[13]、宫颈癌^[14]、肺癌^[15]在内的多种癌症潜在治疗靶点备受关注。研究发现, 姜黄素可通过上调 miR-192-5p 抑制非小细胞肺癌 A549 细胞的增殖和 PI3K/Akt 相关蛋白的表达, miR-192-5p 抑制剂逆转姜黄素对 A549 细胞和 PI3K/Akt 的影响, 结果表明, miR-192-5p 可作为非小细胞肺癌的治疗靶标^[16]。Guo 等^[17]用姜黄素 (5、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$) 处理 HeLa 宫颈癌细胞, 发现姜黄素对 HeLa 细胞的增殖、迁移和侵袭均具有显著抑制作用, 并促进 miR-29b 的表达, 降低了 PI3K/Akt 信号通路传导活性, 通过下调 miR-29b 逆转了姜黄素诱导的 PI3K/Akt 抑制作用。同时通过荧光素酶报告基因检测证明了 KDM2A 为 miR-29b 的作用靶标, 揭示了姜黄素可通过 miR-29b/KDM2A/PI3K/Akt 通路发挥抗肿瘤作用。

1.3 p53 信号通路

p53 基因是一种抑癌基因, 分为野生型和突变型两种, 野生型 p53 蛋白极不稳定, 易受外界环境干扰被激活, 调控下游基因转录, 导致细胞周期停滞、促进细胞凋亡和衰老, 发挥抑癌作用, 而 p53 基因突变常导致肿瘤的发生^[18]。张姣惠等^[19]发现姜黄素在 40、50 $\mu\text{mol/L}$ 时 p53 蛋白水平显著上升, 姜黄素通过损伤小鼠骨髓瘤细胞 DNA, 迫使 p53 入核以四聚体的形式修复 DNA, 超出修复界限时, p53 则启动相关通路诱导小鼠骨髓瘤细胞的凋亡, 并抑制其增殖。

miR-192-5p 和 miR-215 是非小细胞肺癌的抑制因子, 研究发现, 姜黄素通过 p53 依赖性机制上调 miR-192-5p、miR-215 表达水平, 促进 p53 野生型细胞 (A549) 中 miR-192-5p、miR-215 的表达, 而在

没有 p53 表达的细胞 (H1299、p53-null) 中不影响 miR-192-5p、miR-215 表达水平。通过 miRBase、targetsca、PicTar、mirdb 数据库和双荧光素酶报告基因检测证明 X 连锁凋亡抑制剂 (XIAP) 是 miR-192-5p、miR-215 的直接靶标, 姜黄素靶向 p53-miR-192-5p/215-XIAP 通路可能是一种新的非小细胞肺癌治疗手段^[20]。吴雅莉等^[21]研究显示, 姜黄素能下调 miR-1246 的表达, 抑制膀胱癌细胞 T24 的活性, 且与放射治疗联用的效果明显增强, 同时通过荧光素酶实验证明 miR-1246 过表达会抑制 p53 3'-UTR 基因的荧光素酶活性, 证实 p53 是 miR-1246 在膀胱癌中发挥重要作用的重要靶基因。

1.4 其他信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 将信号从细胞表面传递到细胞核内部, MAPK 级联信号通路是细胞增殖、分化、凋亡以及正常条件、病理条件下应激反应的关键信号通路。Li 等^[22]分析发现 miR-378 通过刺激 MAPK 信号通路因子 p38 增强了胶质母细胞瘤细胞 U87 对姜黄素的敏感性, miR-378 靶向 p38 增强姜黄素对胶质母细胞瘤的治疗作用。顺铂耐药肺癌细胞系 A549/DDP 中 miR-192 表达增加, miR-192 过表达会抑制 NF- κ B 抑制因子 (NKRF) 的表达, miR-192 诱导的顺铂耐药性可以被 NF- κ B 抑制剂姜黄素逆转^[23]。此外, 姜黄素还可以通过上调 miR-99a 进而抑制 JAK/STAT 通路, 促进视网膜母细胞瘤细胞的凋亡^[24]。

2 姜黄素通过调控 LncRNA 抗肿瘤

LncRNA 是长度大于 200 个核苷酸的 ncRNA, 参与 DNA 甲基化、组蛋白修饰、RNA 转录后调控和蛋白质翻译调控等多种生物学过程。LncRNA 在肺癌、肝癌、胰腺癌等多种肿瘤细胞中表达水平存在差异。LncRNA 作为重要的功能性调节分子与肿瘤的发生、发展密切相关。

2.1 姜黄素调控 LncRNA H19

H19 基因位于人类染色体 11p15.5 端粒处, 基因全长 2.5 kb, 共有 5 个外显子和 4 个内含子, 在进化上具有高度的保守性。LncRNA H19 在多种恶性肿瘤细胞中高表达, 包括三阴性乳腺癌、胃癌、卵巢癌细胞等^[25-27], 参与细胞的生长、侵袭、迁移和凋亡, 因可以调节致癌信号通路而成为癌症治疗的新靶点。

Cai 等^[28]发现 H19 过表达通过上调 Snail 转录因子增强了他莫昔芬耐药乳腺癌细胞 MCF-7/

TAMR 的侵袭和迁移, 姜黄素组显著降低 MCF-7/TAMR 细胞中上皮标志物 E-cadherin 的表达水平, 增强了间充质标志物 N-cadherin 的表达水平, 姜黄素 (5、15、20 $\mu\text{mol/L}$) 处理 48 h 后, H19 表达水平以剂量相关性方式降低, 逆转了 H19 诱导的 N-cadherin 和 E-cadherin 表达水平的改变。研究表明, 姜黄素还可以通过下调 c-Myc/H19 途径来抑制胃癌细胞的增殖^[29]。姜黄素与 N-正丁基氟哌啶醇碘化物联用 (F2C) 强烈抑制了肝癌细胞 SMMC-7721 和 Hep3B 的恶性增殖和迁移, F2C 通过降低 LncRNA H19 的表达和组蛋白 H3 在赖氨酸 27 (H3K27me3) 处的三甲基化下调了肝癌细胞生长的关键表观遗传调节因子 EZH2 的转录和表达, 进而抑制了 Wnt/ β -catenin 信号通路, 抑制了相应肿瘤细胞的生长和迁移^[30]。

2.2 姜黄素调控 LncRNA MEG3

MEG3 基因位于人类 14 号染色体 q32.2 的 DLK1-MEG3 基因簇内, 成熟的 MEG3 基因长度约为 1 600 个核苷酸。MEG3 基因在多种癌变组织和细胞中缺失或下调, 具有抑癌功能^[31]。近年来 MEG3 作为肿瘤抑制因子被广泛研究。研究发现, MEG3 的表达与癌症的发生发展、病理等级和癌症患者的预后密切相关^[32]。

经姜黄素 (1 $\mu\text{mol/L}$) 处理的顺铂耐药卵巢癌 A2780cp 细胞, 其耐药能力显著降低, 且在细胞外囊泡中检测到 LncRNA MEG3 显著上调, 姜黄素作为低甲基化剂可通过去甲基化恢复 MEG3 的表达水平^[33]。研究发现, 姜黄素可通过上调 miR-29a 和 miR-185、下调 DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B 增强肝癌细胞中 MEG3 的表达^[34]。Gao 等^[35]研究表明姜黄素还可以通过上调 LncRNA MEG3 和 PTEN 的表达抑制吉西他滨耐药的肺非小细胞肺癌的增殖, 并诱导细胞凋亡。

2.3 姜黄素调控 LncRNA ROR

基因间长链非编码 RNA-重编码调控因子 ROR (LncRNA ROR 或 Linc-ROR) 主要参与细胞的重编程过程, 在多种肿瘤中异常表达。LncRNA ROR 能显著上调胚胎干细胞的核心转录因子 Oct4 和 Nanog 蛋白的表达水平, 与肿瘤干细胞的干性表型和功能调控密切相关^[36]。Liu 等^[37]用姜黄素 (46.5 $\mu\text{mol/L}$) 处理 CD44⁺/CD133⁺ 人前列腺癌干细胞 (HuPCaSC), 发现其细胞周期蛋白 Ccnd1、Cdk4 和干细胞标志物 Oct4、CD44 和 CD133 的表达水平均

降低, 生信分析和双荧光素酶报告结果显示 LncRNA ROR、Oct4 mRNA 均含有 miR-145 结合位点, 同时姜黄素处理诱导促进 miR-145 的高表达, 并抑制 LncRNA ROR 的表达。因此, 姜黄素可能通过 miR-145、LncRNA-ROR 形成的竞争性内源 RNA (ceRNA) 网络抑制 HuPCaSC 的增殖、体外侵袭和致瘤性。

2.4 姜黄素调控其他 LncRNA

除 H19、MEG3 和 ROR 3 种 LncRNA 外, 姜黄素还调控包括 KCNQ1OT1、UCA1、PVT1 等在内的其他 LncRNA^[38], 见表 1。KCNQ1OT1 通过 miR-497/Bcl-2 轴增强了结直肠癌细胞的顺铂耐药性, 姜黄素 (10 $\mu\text{mol/L}$) 可以有效下调 KCNQ1OT1 的表达, 从而降低结直肠癌细胞的顺铂耐药性^[39]。Wang 等^[40]用姜黄素 (0.6 $\mu\text{mol/L}$) 作用于肺癌细胞 A549, 显著降低了 CyclinD1 和 UCA1 的表达, 增强了细胞凋亡。UCA1 作为致癌因子, 过表达逆转了姜黄素对细胞凋亡的促进作用。此外, 还发现姜黄素通过 UCA1 的下调抑制了 Wnt 和 mTOR 途径。

3 姜黄素通过调控 circRNA 抗肿瘤

circRNA 是一类特殊的非编码 RNA 分子, 具有共价闭合的环状结构, 没有 5'帽和 3'尾, 不受 RNA 外切酶的影响, 具有较高的稳定性和组织、细胞特异性。circRNA 中富含 miRNA 应答元件, 可通过“海绵”作用吸附并调控 miRNA, 进而解除 miRNA 对靶基因的抑制作用。

Wu 等^[41]对结直肠癌组织中 circ-HN1、miR-302a-3p 和磷酸肌醇-3-激酶调节亚基 3 (PIK3R3) 水平进行分析, 在肿瘤组织中 circ-HN1 和 PIK3R3 表达水平增强, miR-302a-3p 表达水平降低。上调 circ HN1 能够逆转姜黄素对结直肠癌细胞的抑制作用, miR-302a-3p 作为 circ-HN1 的靶点, 抑制 miR-302a-3p 消除了姜黄素对结直肠癌的治疗作用。此外, miR-302a-3p 靶向 PIK3R3, 姜黄素可通过 circ-HN1/miR-302a-3p/PIK3R3 途径调节结直肠癌细胞的生长和侵袭。相关研究显示, circ-PRKCA 能促进非小细胞肺癌肿瘤的发生, 用姜黄素 (20 $\mu\text{mol/L}$) 处理非小细胞肺癌细胞后 circ-PRKCA 和整合素亚基 $\beta 1$ (ITGB1) 表达水平均降低, miR-48 表达水平升高。姜黄素通过下调 circ-PRKCA 抑制非小细胞肺癌的生长, 而 circ-PRKCA 通过吸附 miR-384 调节 ITGB1 的表达^[42]。

表 1 姜黄素通过调控相关 LncRNA 和通路发挥抗肿瘤作用

Table 1 Curcumin plays an anti-tumor role by regulating related LncRNAs and pathways

LncRNA	相关靶点	信号通路	细胞系	肿瘤类型	文献
H19↓	N-cadherin↑、E-cadherin↓		MCF-7/TAMR	乳腺癌	28
	p53↑、Bax/Bcl-2↑	抑制 c-Myc/H19 途径	SGC7901	胃癌	29
	EZH2↓、Axin2↓、DKK1↓、 Prickle1↓、β-catenin↓、 H3k27me3↓、Bax/Bcl-2↑	抑制 Wnt/β-catenin 信号通路	Hep3B、SMMC-7721	肝癌	30
MEG3↑	miR-214↓		OVCAR-3、SKOV3、 A2780、A2780cp	卵巢癌	32
	miR-29a↑、miR-185↑、 DNMT13A↓、DNMT1 3B↓		HuH-7、HepG2	肝癌	33
	PTEN↑	激活 PTEN 信号通路	A549、H520	非小细胞肺癌	34
ROR↓	miR-145↑、Ccnd1↓、Cdk4↓、 Oct4↓、CD44↓、CD133↓		来自 Du145 和 22RV1 的 CD44/CD133HuPCa SC	前列腺癌	36
PVT1↓	SUZ12↓、EZH2↓、c-Myc↓	抑制 PRC2-PVT1-c-Myc 轴	BxPC3、Panc1	胰腺导管腺癌	37
KCNQ1OT1↓	miR-497↑、Bcl-2↓	抑制 miR-497/Bcl-2 轴	HCT8、HCT8/DDP 耐药 细胞	结直肠癌	38
UCA1↓	CyclinD1↓	抑制 Wnt 和 mTOR 信号通路	A549	肺癌	39

4 结语

姜黄素作为一种传统中药来源单体化合物，具有广泛的药理活性。随着中药药理学的深入研究，姜黄素在促进肿瘤细胞凋亡、抑制增殖和转移、降低耐药性等方面作用机制逐步明确。其中姜黄素通过调控肿瘤相关 ncRNA 发挥抗肿瘤作用的研究日益增多，但针对 LncRNA、miRNA、circRNA 等多种 ncRNA 之间复杂的 ceRNA 网络调控关系尚未完全阐明。另一方面，姜黄素的研究大多集中于 LncRNA 和 miRNA，circRNA 的生物学功能在很大程度上未知。circRNA 的稳定性和特殊免疫原性为姜黄素的肿瘤靶向治疗提供了新的思路，阐明姜黄素靶向 circRNA 的抗肿瘤机制以及完善相关 circRNA 数据库对于从表观遗传层面理解姜黄素的药理作用和开发其临床价值至关重要。姜黄素的 ncRNA 研究仍处于起步阶段，相关 ncRNA 的临床价值罕有报道。紫杉醇^[43]、顺铂^[44]等一线临床抗癌药可诱导肿瘤中特定 ncRNA 表达水平变化，进而调控相关通路和蛋白发挥抗癌作用，这与已发现的受姜黄素影响 ncRNA 有部分重合，一定程度上反映了姜黄素的抗癌临床应用前景。但姜黄素存在的生物利用度低、稳定性差等问题仍是限制其临床应用的难点问题，随着前药策略的发展和靶向制剂技

术的提高，期待姜黄素可以早日应用于临床。当然，这个过程中同时需要更广泛的 ncRNA 相关研究以对姜黄素的抗肿瘤机制进行全面深入的理解。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tomeh M A, Hadianamrei R, Zhao X. A Review of curcumin and its derivatives as anticancer agents [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1033.
- [2] Liczbinski P, Michalowicz J, Bukowska B. Molecular mechanism of curcumin action in signaling pathways: Review of the latest research [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(8): 1992-2005.
- [3] Borges G A, Elias S T, Amorim B, et al. Curcumin downregulates the PI3K-AKT-mTOR pathway and inhibits growth and progression in head and neck cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(12): 3311-3324.
- [4] Ghasemi F, Shafiee M, Banikazemi Z, et al. Curcumin inhibits NF-κB and Wnt/beta-catenin pathways in cervical cancer cells [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(10): 152556.
- [5] Xiong H, Chen R, Liu S, et al. MicroRNA-183 induces epithelial-mesenchymal transition and promotes endometrial cancer cell migration and invasion by targeting CPEB1 [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(10): 8123-8137.
- [6] Hammond S M. An overview of microRNAs [J]. *Adv Drug*

- Deliv Rev*, 2015, 87: 3-14.
- [7] Hao J, Dai X, Gao J, *et al.* Curcumin suppresses colorectal tumorigenesis via the Wnt/beta-catenin signaling pathway by downregulating Axin2 [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(3): 186.
 - [8] 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.
 - [9] 袁晟, 陈栋, 丘晨, 等. 姜黄素介导微小 RNA-199a-3p 基因对前列腺癌细胞的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2): 124-127.
 - [10] Pan Y, Sun Y, Liu Z, *et al.* miR1925p upregulation mediates the suppression of curcumin in human NSCLC cell proliferation, migration and invasion by targeting cMyc and inactivating the Wnt/betacatenin signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 1594-1604.
 - [11] 魏文海, 李兴芳, 赵琼, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路抗非小细胞肺癌的机制及中药干预研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, [2022-11-26]. <https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C45S0n9fL2suRadTyEVl2pW9UrhTDCdPD64-COn474GzIn-k2aGviUr9Bb9b33u4ig24U0KR3jGdfWQGlacKjSAg&uniplatform=NZKPT>.
 - [12] Zhu X, Zhu R. Curcumin suppresses the progression of laryngeal squamous cell carcinoma through the upregulation of miR-145 and inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3521-3531.
 - [13] 张青, 李景武, 张荣花, 等. miR-192-5p 对胰腺癌细胞系 AsPC-1 增殖、迁移和侵袭的调控作用 [J]. 基因组学与应用生物学, 2022, 41(8): 1817-1824.
 - [14] Dong R F, Zhuang Y J, Wang Y, *et al.* Tumor suppressor miR-192-5p targets TRPM7 and inhibits proliferation and invasion in cervical cancer [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(8): 699-708.
 - [15] Zou P, Zhu M, Lian C, *et al.* miR-192-5p suppresses the progression of lung cancer bone metastasis by targeting TRIM44 [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19619.
 - [16] Jin H, Qiao F, Wang Y, *et al.* Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human non-small cell lung cancer cells through the upregulation of miR-192-5p and suppression of PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(5): 2782-2789.
 - [17] Guo X C, Chen J H, Gao R J, *et al.* Curcumin inhibits cervical cancer cell proliferation, migration and invasion by suppressing the PI3K/AKT signaling pathway via the miR-29b/KDM2A axis [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2020, 29(6): 398-410.
 - [18] Levine A J. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(8): 471-480.
 - [19] 张姣惠, 张颖, 林心宇, 等. 姜黄素调控 p53 蛋白入核诱导骨髓瘤细胞凋亡 [J]. 应用与环境生物学报, 2019, 25(4): 892-896.
 - [20] Ye M, Zhang J, Zhang J, *et al.* Curcumin promotes apoptosis by activating the p53-miR-192-5p/215-XIAP pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(1): 196-205.
 - [21] 吴雅莉, 吴文强, 李华兵, 等. 姜黄素通过调控 MicroRNA-1246 激活 P53 蛋白对膀胱癌 T24 细胞进行放疗增敏的作用机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(3): 319-326.
 - [22] Li W, Yang W, Liu Y, *et al.* MicroRNA-378 enhances inhibitory effect of curcumin on glioblastoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 73938-73946.
 - [23] Li Y, Zu L, Wu H, *et al.* MiR-192/NKRF axis confers lung cancer cell chemoresistance to cisplatin via the NF-kappaB pathway [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(3): 430-441.
 - [24] Li Y, Sun W, Han N, *et al.* Curcumin inhibits proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis of retinoblastoma cell lines through modulation of miR-99a and JAK/STAT pathway [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1230.
 - [25] Yu J, Fang C, Zhang Z, *et al.* H19 rises in gastric cancer and exerts a tumor-promoting function via miR-138/E2F2 axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 13033-13042.
 - [26] Li Y, Ma H Y, Hu X W, *et al.* LncRNA H19 promotes triple-negative breast cancer cells invasion and metastasis through the p53/TNFAIP8 pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 200.
 - [27] Wang Y, Gao W J. Long non-coding RNA-H19 promotes ovarian cancer cell proliferation and migration via the microRNA-140/Wnt1 axis [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(9): 768-775.
 - [28] Cai J, Sun H, Zheng B, *et al.* Curcumin attenuates lncRNA H19-induced epithelial-mesenchymal transition in tamoxifen-resistant breast cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 13.
 - [29] Liu G, Xiang T, Wu Q F, *et al.* Curcumin suppresses the proliferation of gastric cancer cells by downregulating H19 [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 5156-5162.
 - [30] Khan H, Ni Z, Feng H, *et al.* Combination of curcumin with N-n-butyl haloperidol iodide inhibits hepatocellular carcinoma malignant proliferation by downregulating enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) - lncRNA H19 to silence Wnt/beta-catenin signaling [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153706.

- [31] 牛和慧, 史林超, 柳辉. 长非编码 RNA MEG3 的调控机制与抑癌功能新进展 [J]. 生命科学, 2022, 34(6): 676-684.
- [32] Sun M, Xia R, Jin F, *et al.* Downregulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2): 1065-1073.
- [33] Zhang J, Liu J, Xu X, *et al.* Curcumin suppresses cisplatin resistance development partly via modulating extracellular vesicle-mediated transfer of MEG3 and miR-214 in ovarian cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(3): 479-487.
- [34] Zamani M, Sadeghizadeh M, Behmanesh M, *et al.* Dendrosomal curcumin increases expression of the long non-coding RNA gene MEG3 via up-regulation of epimirs hepatocellular cancer [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(10): 961-967.
- [35] Gao L, Shao T, Zheng W, *et al.* Curcumin suppresses tumor growth of gemcitabine-resistant non-small cell lung cancer by regulating lncRNA-MEG3 and PTEN signaling [J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(7): 1386-1393.
- [36] Wang Y, Xu Z Y, Jiang J F, *et al.* Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal [J]. *Dev Cell*, 2013, 25(1): 69-80.
- [37] Liu T, Chi H, Chen J, *et al.* Curcumin suppresses proliferation and *in vitro* invasion of human prostate cancer stem cells by ceRNA effect of miR-145 and lncRNA-ROR [J]. *Gene*, 2017, 631: 29-38.
- [38] Yoshida K, Toden S, Ravindranathan P, *et al.* Curcumin sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine by attenuating PRC2 subunit EZH2, and the lncRNA PVT1 expression [J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(10): 1036-1046.
- [39] Zheng Z H, You H Y, Feng Y J, *et al.* LncRNA KCNQ1OT1 is a key factor in the reversal effect of curcumin on cisplatin resistance in the colorectal cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(7): 2575-2585.
- [40] Wang W H, Chen J, Zhang B R, *et al.* Curcumin inhibits proliferation and enhances apoptosis in A549 cells by downregulating lncRNA UCA1 [J]. *Pharmazie*, 2018, 73(7): 402-407.
- [41] Wu Z, Zhao X, Sun Y, *et al.* Curcumin suppresses colorectal cancer development with epithelial-mesenchymal transition via modulating circular RNA HN1/miR-302a-3p/PIK3R3 axis [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2022, 73(2): doi: 10.26402/jpp.2022.2.05.
- [42] Xu X, Zhang X, Zhang Y, *et al.* Curcumin suppresses the malignancy of non-small cell lung cancer by modulating the circ-PRKCA/miR-384/ITGB1 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111439.
- [43] Huang Y, Zheng Y, Shao X, *et al.* Long non-coding RNA TPT1-AS1 sensitizes breast cancer cell to paclitaxel and inhibits cell proliferation by miR-3156-5p/caspase 2 axis [J]. *Hum Cell*, 2021, 34(4): 1244-1254.
- [44] Xu L, Xu Y, Yang M, *et al.* LncRNA SNHG14 regulates the DDP-resistance of non-small cell lung cancer cell through miR-133a/HOXB13 pathway [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 266.

[责任编辑 解学星]