· 综述 ·

姜黄素抗肝癌作用机制的研究进展

赵雅丽¹, 邱华^{2*}, 龙丽娟¹, 覃川福²

1. 广西医科大学第一临床医学院, 广西 南宁 530021

2. 广西医科大学附属肿瘤医院 中医科, 广西 南宁 530021

摘要: 肝细胞癌是一种发病率高、早期发病不易察觉、预后较差的恶性肿瘤。姜黄素是从姜科植物中提取的一种天然的酚类抗氧化剂, 具有多种药理作用, 可抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移与侵袭、调控肿瘤表观遗传、抑制肿瘤新血管生成、诱导肿瘤细胞自噬、延缓或逆转肿瘤耐药。对姜黄素抗肝癌的作用机制进行总结, 以期为肝癌的临床治疗提供思路和方法。

关键词: 姜黄素; 肝癌; 细胞增殖; 细胞凋亡; 细胞迁移; 细胞侵袭; 表观遗传; 新血管生成; 自噬; 耐药

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)06-1557-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.035

Research progress on mechanism of curcumin against liver cancer

ZHAO Yali¹, QIU Hua², LONG Lijuan¹, QIN Chuanfu²

1. The First Clinical Medical College of Guangxi Medical University, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China

Abstract: Hepatocellular carcinoma is a highly prevalent malignant neoplasm characterized by its insidious onset and poor prognosis. Curcumin, a natural phenolic antioxidant extracted from Zingiberaceae family, has various pharmacological effects. Curcumin can inhibit tumor cell proliferation, induce tumor cell apoptosis, suppress tumor cell migration and invasion, regulate tumor epigenetics, inhibit tumor angiogenesis, induce tumor cell autophagy, and delay or reverse tumor drug resistance. This article summarizes the mechanism of curcumin against liver cancer, to provide ideas and methods for the clinical treatment of liver cancer.

Key words: curcumin; liver cancer; cell proliferation; cell apoptosis; cell migration; cell invasion; tumor epigenetics; angiogenesis; autophagy; drug resistance

原发性肝癌是世界上第6大常见的恶性肿瘤, 也是恶性肿瘤死亡的第3大常见原因。原发性肝癌根据病理分型可分为肝细胞癌和肝内胆管癌, 其中肝细胞癌发病率占比最高(85%~90%)。肝细胞癌是一种发病率高、早期发病不易察觉、预后较差的恶性肿瘤。目前中药在抗肝癌方面取得了较大成就, 中药单用或与放疗、化疗、手术等联合使用可显著提高临床疗效。大量的中药提取物和活性成分也应用于研究。姜黄素又名姜黄色素、酸性黄, 是

从姜科植物姜黄、莪术、郁金等根茎中提取的一种天然的酚类抗氧化剂, 属二酮类化合物, 其化学结构为C₂₁H₂₀O₆, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗肝纤维化、抗动脉粥样硬化等多种药理作用^[1]。研究发现, 姜黄素与肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移与侵袭、自噬、血管生成的信号通路失调有关, 能够单用或其他药物联合使用, 通过影响肿瘤发生、发展有关的蛋白分子影响其信号通路, 以达到有效抗癌作用^[2]。近年来研究显示姜黄素对肝癌有明显的

收稿日期: 2025-01-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81860889); 广西自然科学基金项目(2024GXNSFAA010131); 广西中医药重点研究室建设项目(桂中医药科教发[2023]9号); 广西(青年)岐黄学者培养项目(桂中医药科教发[2024]8号)

作者简介: 赵雅丽(1998—), 女, 硕士研究生, 从事中西医结合防治肿瘤研究。E-mail: zhaoyaliwork@163.com

*通信作者: 邱华(1980—), 男, 主任医师, 博士, 从事中医药防治肝病的基础与临床研究。E-mail: qiuhua8899@163.com

抑制作用,可抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移与侵袭、调控肿瘤表观遗传、抑制肿瘤新血管生成、诱导肿瘤细胞自噬、延缓或逆转肿瘤耐药。本文对姜黄素抗肝癌的作用机制进行总结,以期为肝癌的临床治疗提供思路和方法。

1 抑制肿瘤细胞增殖

1.1 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路活化

Wnt/ β -catenin 是一条重要的信号通路,具有多个下游信号通路,在许多肿瘤疾病中此条信号通路的激活、转录因子 β -catenin 的异常调节可直接促进肿瘤细胞的异常增殖^[3-4]。Wnt/ β -catenin 通路参与肝脏发育过程,如控制细胞增殖、维持成熟肝脏的稳态等^[5],在肝细胞癌细胞中通常会过度活跃,诱导肿瘤的发生、生长和侵袭等过程。Hu 等^[6]研究发现,姜黄素可以下调 GPC3 表达,而 GPC3 表达沉默则促进了姜黄素对 Wnt/ β -catenin 信号通路传导的影响,抑制了 Wnt/ β -catenin 信号通路活化,从而诱导肝癌细胞凋亡。Li 等^[7]发现,精子相关抗原 5 (SPAG5) 在肝细胞癌组织中过表达,而加入 50、80、100 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预 24 h 后,SPAG5 蛋白的表达受到姜黄素浓度相关的抑制,SPAG5 表达的抑制则可减少 β -catenin 表达,可见姜黄素具有通过抑制 SPAG5 来抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的能力。

1.2 抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路激活

PI3K/Akt 通路可以影响多种细胞过程,其过度激活在癌细胞增殖、血管生成、转移、免疫应答、凋亡、耐药和茎样表型相关的多种癌症类型中发挥重要作用^[8]。Akt 是一种能够对其自身以及其他多种蛋白质进行丝氨酸/苏氨酸位点磷酸化的蛋白激酶,其活性的增强可以抑制细胞凋亡过程。Liu 等^[9]发现姜黄素通过促进自噬和凋亡来抑制肺癌 A549 细胞的生长。Chiablaem 等^[10]研究发现,不同浓度 (3、10、30 $\mu\text{mol/L}$) 姜黄素干预 SK-Hep-1 人肝细胞癌 24 h 后,细胞增殖能力被抑制,且 Akt 的磷酸化水平下降,均呈浓度相关抑制。邓进巍等^[11]研究发现,不同浓度 (0、10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$) 姜黄素处理 48 h 后,可以呈浓度相关抑制肝癌 HL-7702 细胞增殖,并增加细胞中 PI3K、Akt 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的磷酸化水平。而在 PI3K 抑制剂 LY294002 与姜黄素联用后,姜黄素对细胞增殖、凋亡无明显作用,说明姜黄素抑制人肝癌细胞系 HL-7702 增殖,诱导细胞凋亡,作用机制可能

与其下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活性有关。

2 诱导肿瘤细胞凋亡

2.1 激活活性氧 (ROS) 信号传导

ROS 是有氧呼吸的副产物,癌基因的激活、肿瘤抑制功能的丧失、线粒体活性的改变、缺氧的增加和基质相互作用的改变,都可以促进 ROS 的产生^[12]。Zheng 等^[13]发现,使用 2 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预 HepG2 细胞 24 h 后,ROS 含量增加,并促进细胞凋亡。Liang 等^[14]发现,使用不同浓度 (0、20、30 $\mu\text{mol/L}$) 姜黄素处理 HepG2 细胞 12 h 后,细胞凋亡增加,并显著增加了 HepG2 细胞中 ROS 的水平,进一步检测发现姜黄素可以增加 GSDME-N 端和参与热解的蛋白的表达,促进 HepG2 细胞热解,增加细胞内 ROS 水平,而使用 NAC (ROS 清除剂) 预处理细胞后可逆转各种变化。

2.2 抑制核因子- κ B (NF- κ B) 活化

NF- κ B 信号通路是一个高度保守的进化通路,在调节免疫和炎症反应中具有关键功能。研究证实,NF- κ B 的激活也可能会促进肝细胞分泌炎症因子和趋化因子,从而加重肝脏炎症及肝纤维化的发生,并与肝癌的发生、发展密切相关^[15]。姜黄素可通过诱导过氧化氢、肿瘤坏死因子等的表达来抑制 NF- κ B 的活化,并阻止 NF- κ B 进入细胞核,下调细胞周期调节蛋白的表达,从而促进细胞凋亡^[16-17]。Xu 等^[18]研究发现,姜黄素与 5-氟尿嘧啶联合使用对肿瘤生长具有协同抑制作用,其机制可能是通过抑制环氧化酶-2 (COX-2) 的表达,减少 NF- κ B 从细胞质向细胞核的转移,从而抑制 NF- κ B 活化。

2.3 提高半胱天冬酶 (Caspase) -3 活性

Caspases 家族在体内平衡和程序性细胞死亡中起着至关重要的作用^[19],活化的 Caspase-3 能够切割特定的底物,导致一系列特征性的细胞凋亡形态学变化,可以裂解多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 使其活化使肝癌细胞凋亡^[20]。体外实验发现姜黄素作用于 HepG2 细胞后,p-JAK2、p-STAT3、B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 和 Bcl-xL 蛋白的表达水平均显著降低,B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax)、细胞色素 c (Cyt-c)、Caspase-9、Caspase-3 和 PARP 蛋白的表达水平均升高^[21]。体内实验发现,姜黄素可抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞裸鼠移植瘤生长,50、100 mg/kg 姜黄素组与对照组相比葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)、肌醇需求酶 1 (IRE1)、C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 和 Caspase-3 蛋白表达明显增加^[22]。

3 抑制肿瘤细胞迁移与侵袭

3.1 抑制肿瘤 miRNA (microRNA) -21 表达

miRNA 是一类由内源基因编码的非编码单链 RNA 分子, 在肝细胞癌肿瘤细胞系中高度过表达, 在培养的肝细胞癌细胞中抑制 miR-21 会增加抑癌基因 (PTEN) 的表达, 从而降低肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[23]。研究发现, 姜黄素可通过抑制 miR-21 表达上调组织金属蛋白酶抑制因子 3 (TIMP3) 重组蛋白表达, 抑制转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) / Smad3 信号通路, 从而抑制肿瘤细胞增殖^[24]。何玉娇等^[25]发现姜黄素能够抑制肝癌细胞迁移与侵袭, 明显促进 HeLa-Luciferase-miR-21 荧光素酶报告基因的表达, 使用 10 μ mol/L 姜黄素干预 HepG2 细胞 24 h 后, 对前体 pri-miR-21、pre-miR-21 和成熟 miR-21 的 mRNA 表达均呈现了明显的抑制作用, 并能够增强 miRNA-21 靶蛋白 PTEN 和 PDCD4 在蛋白水平的表达, 表明姜黄素可能通过抑制 miRNA-21 的表达进而抑制肝癌细胞的转移和侵袭。

3.2 抑制基质金属蛋白酶 (MMP) -2、MMP-9 的表达

MMP-2 和 MMP-9 统称为明胶酶, 与实体瘤浸润、转移和血管生成密切相关, 原发性肝癌组织中 MMP-2 和 MMP-9 呈高表达, 且与不良的病理因素相关^[26-27]。研究发现, 姜黄素能够抑制宫颈癌皮下移植瘤模型中外周血和肿瘤组织中 MMP-2、MMP-9 的表达^[28]。细胞实验证实, 0、40 μ mol/L 姜黄素作用于 HepG2 细胞 24 h 后, HepG2 细胞在 G₀/G₁ 期分布明显增多, S 期和 G₂/M 期细胞比例下降, 呈现 G₀/G₁ 期阻滞, 可显著下调 MMP-2、MMP-9 的表达水平, 并呈浓度相关性^[29]。而使用姜黄素 3、10、30 μ mol/L 干预 SK-Hep-1 人肝癌细胞 24 h 后, MMP-9 含量明显降低, 并减少了细胞迁移^[10]。

3.3 降低过氧化物氧化还原蛋白 6 (Prdx6) 表达

Prdx6 是 Prdx 家族的一员, 同时具有磷脂酶 A2 和过氧化物酶双重活性, 研究表明, Prdx6 过表达可增强肝癌 HepG2 和 Hep3B 细胞体外增殖、侵袭、迁移能力^[30]。细胞实验发现, 使用姜黄素 40 μ mol/L 干预 HepG2 细胞 24 h 后, 与姜黄素组相比, Prdx6 过表达+姜黄素组细胞存活率、Prdx6 mRNA 相对表达量、细胞划痕愈合率、侵袭细胞数增加, 同时间质细胞标志物 N-cad 和 Vimentin 蛋白相对表达量升高, 上皮细胞标志物 E-cad 蛋白相对表达量降低, 表明姜黄素可能通过降低 Prdx6 表达来抑制肝癌细

胞增殖、迁移和侵袭^[31]。

4 调控肿瘤表观遗传

4.1 改变 DNA 甲基化状态

DNA 甲基化是经在 DNA 甲基转移酶 (DNMT) 催化下, 活性甲基形成 5-甲基胞嘧啶的过程, 在这一过程中基因序列并未被修改, 但基因的表达发生了改变^[32]。异常的 DNA 甲基化可能通过多种途径, 促进肿瘤的发生、发展和转移^[33]。对 304 名接受手术切除的肝细胞癌患者的肿瘤组织进行分析, 其中 *RASSF1*、*IGF2*、*APC*、*NKX6-2* 和 *NEFH* 基因均出现异常甲基化^[34]。Wu 等^[35]研究发现, 姜黄素可以下调 DNMT1、 α -SMA 和 Col1 α 1 以及通过关键基因的去甲基化, 通过表观遗传机制逆转肝纤维化。

4.2 调控组蛋白修饰

特定的组蛋白修饰能够改变染色质的构象, 使其变得更松散, 从而促进转录因子和其他调控分子与 DNA 的结合, 进而调控基因表达^[36]。通过生物信息学研究发现, HepG2 细胞系中的组蛋白修饰水平整体比 hepatocyte 细胞系中高^[37]。Zeste 增强子同源物 2 (EZH2) 是一种组蛋白甲基转移酶, 是癌症中通常上调的表观遗传因子, 肝细胞癌缺失基因 1 (*DLC1*) 是一种抗癌基因, 敲低 EZH2 表达可恢复 *DLC1* 的表达并抑制迁移、侵袭和增殖, 促进细胞凋亡。Zhou 等^[38]通过异种移植肿瘤模型证明姜黄素可以通过抑制 EZH2 恢复 *DLC1* 表达。姜黄素被认为是一种 HDI, 能够抑制 HDAC1、HDAC3 和 HDAC8 等 HDAC 的表达, 使乙酰化组蛋白 H4 的蛋白水平升高^[39]。

4.3 影响 ncRNA 表达

ncRNA 是指不编码蛋白质的 RNA, 可以从基因组中转录, 但不能翻译成蛋白质。调节性 ncRNA 可以在 RNA 水平上调控细胞的各种生理和病理过程, 并与恶性肿瘤的增殖、侵袭、转移、凋亡和复杂的肿瘤相关信号通路有关^[39-40]。研究发现, 姜黄素可以通过调节 ncRNA 逆转癌细胞对化疗药物的耐药性^[41]。姜黄素以剂量相关方式下调肝细胞癌细胞 circ_0078710 的表达, 促使 microRNA-378b 与 PRIM2 结合, 加强了抗肝癌作用^[42]。

5 抑制肿瘤新血管生成

5.1 调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路可以调节生理环境中的关键细胞过程以及癌症的大多数特征, 包括促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、促进铁死亡等^[43]。

PI3K/Akt/mTOR 通路上调血管内皮生长因子 (VEGF) 表达, 刺激内皮细胞增殖、迁移, 并促进新血管的形成。使用 40 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理 HepG2 细胞 48 h 后, 姜黄素可以增加细胞中 PI3K、Akt 和 mTOR 的磷酸化水平^[11], 作用机制与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关。Bac 等^[44]研究发现姜黄素可以通过下调低氧诱导因子-1 (HIF-1) 抑制缺氧诱导的血管生成。乐伐替尼是一种多激酶抑制剂, 其耐药性影响了临床效果, 通过全基因组转录分析确定 PI3K/Akt 通路与乐伐替尼耐药相关, 而姜黄素和乐伐替尼联合使用治疗可显著抑制表皮生长因子受体 (EGFR) /PI3K/Akt 通路的基因和蛋白表达, 表明姜黄素可以通过抑制 EGFR 克服乐伐替尼的耐药^[45]。而二甲双胍和姜黄素联用可以通过活化线粒体通路引起细胞的凋亡, 也可以下调 MMP-2 和 MMP-9 的水平以及血管相关因子 VEGF、VEGFR2 的表达, 从而抑制 HepG2 细胞的侵袭、转移和血管生成能力, 可能通过抑制 PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B 和 EGFR/STAT3 信号传导通路发挥以上作用^[46]。

5.2 抑制 COX-2 表达

COX-2 是一种重要的蛋白和肿瘤因子, 可以干扰肿瘤的血管生成和转移, 在肝癌、胶质瘤、膀胱癌等多种肿瘤中过表达, 并在肝癌发生中起重要作用^[47]。李帅帅等^[48]发现使用 2.5、5、10、15、20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素处理 BEL-7402 细胞 6 h 后, 随着姜黄素浓度的增加, COX-2 mRNA 表达逐渐降低, COX-2 蛋白表达逐渐降低, 表明姜黄素可以通过抑制 COX-2 的表达从而抑制肿瘤新生血管生成。

5.3 下调结缔组织生长因子 (CTGF) 抑制肝星状细胞诱导的肝癌血管生成

CTGF 是一种多功能的细胞因子, 与多种疾病的发生、发展密切相关, CTGF 表达增加通过促进肝星状细胞的激活来增强肝癌细胞的生长^[49]。研究发现, 在肝纤维化大鼠模型中, 与模型组比较, 姜黄素组大鼠肝组织 PDGF-BB、CTGF、TIMP-1、NF- κ B 的表达下降^[50-51]。另一项研究发现, 使用 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预肝星状细胞 24 h 后, 通过荧光素酶测定发现 CTGF 含量明显下降, 而这种变化可以被脂多糖剂量相关解除, 说明姜黄素可以抑制体外活化肝星状细胞中 CTGF 的表达^[52]。

6 诱导肿瘤细胞自噬

6.1 促进自噬相关蛋白 LC3I、p-mTOR 蛋白表达

LC3I 是自噬过程中的一种关键蛋白质, 在自噬

启动时, LC3I 会经历一系列翻译后修饰, 成为自噬体成熟的一部分。姜黄素能抑制 Huh7 细胞的增殖, 检测发现加入姜黄素后 LC3-II/LC3-I 的比值上升, 自噬小体增多。而姜黄素联用 3-MA 培养的 Huh7 细胞中 LC3-II/LC3-I 的比值则下降, 且自噬小体减少, 说明姜黄素能促进肝癌细胞自噬^[53]。p-mTOR 是磷酸化的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, 在营养充足的情况下, mTORC1 被激活, 通过磷酸化 ULK1 和 Atg13 等自噬相关蛋白抑制自噬的启动。姜黄素可以降低 p-Akt 和 p-mTOR 的蛋白表达, 抑制 mTOR 信号通路的活性^[54]。使用不同浓度 (0、30、60 $\mu\text{mol/L}$) 姜黄素作用于肝癌 BEL-7402 细胞 24 h 后, 细胞侵袭能力和迁移能力均显著降低, 而使用 60 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素作用于肝癌 BEL-7402 细胞 24 h 后, mTOR 含量显著下调^[55]。

6.2 抑制 β -catenin/B 细胞淋巴瘤因子 9 (BCL9) 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路与肿瘤恶化和耐药性相关, 其中 BCL9 作为 β -catenin 的共激活因子发挥作用, BCL9 的过表达增强了自噬体形成及细胞迁移和侵袭的能力, 并减少了凋亡。通过细胞研究发现, 使用姜黄素 20 $\mu\text{mol/L}$ 干预 HepG2 细胞 24 h 后, 细胞自噬增多, β -catenin、BCL9 蛋白表达减少, 而加入了 BCL9 过表达质粒后减弱了姜黄素对细胞恶性进展的抑制效果。相反, 抑制 BCL9 的表达则增强了姜黄素的抑制作用。这提示姜黄素可能通过抑制 β -catenin/BCL9 通路来促进自噬, 同时抑制肝癌细胞的迁移、侵袭和上皮-间质细胞转化过程^[56]。

7 延缓或逆转肿瘤耐药

动物实验证实, 姜黄素联合阿霉素体内抑制皮下移植瘤, 肿瘤体积得到显著抑制, 随着姜黄素的浓度升高, 抑制效果愈加显著^[57]。姜黄素可能通过抑制磷酸化 p38 MAPK 蛋白的表达, 且与阿霉素联合应用时抑制效果更强, 体外抑制肝癌耐药细胞 HepG2/ADM 的增殖, 还可逆转其对阿霉素的耐药性, 这提示姜黄素逆转肝癌细胞 HepG2/ADM 对阿霉素的耐药性可能与 p38 MAPK 信号通路有关^[58]。姜黄素通过下调 Lin28B 表达降低肝癌 Hep3B、HepG2 细胞的紫杉醇化疗耐药性^[59]。Cheng 等^[60]研究发现顺铂和姜黄素共载脂质体处理 HepG2 细胞内的 ROS 水平高于单一顺铂或姜黄素处理组, 姜黄素通过 ROS 途径调节 Sp1 和 p-ERK1/2 蛋白的表达, 姜黄素因其协同效应和降低毒性用于增强肝

胞癌的抗肿瘤治疗。

8 结语与展望

目前,肝癌患者数量在全球大部分国家和地区都正逐年上升,据权威数据显示,近年来我国肝癌的发病率、死亡率已分别位居所有癌症的第 4、2 位,已成为生命健康最主要的威胁之一。中药在抗肝癌方面取得了较大成就,大量的中药提取物和活性成分正成为研究热门。姜黄素来源于天然植物,不良反应较小、安全性较高,在提高肝癌患者生活质量和延长患者生存时间方面具有显著优势。姜黄素通过多种复杂的途径抑制肝癌的发生、发展。姜黄素通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路活化和抑制 PI3K/Akt 信号通路激活抑制细胞增殖;通过抑制 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路激活、姜黄素激活 ROS 信号传导以促进肝癌细胞凋亡、抑制 NF- κ B 通路活化、提高 Caspase-3 活性途径等诱导肿瘤细胞凋亡;通过抑制肿瘤 miRNA-21 表达、抑制 MMP-2、MMP-9 表达、降低 Prdx6 表达等抑制肿瘤细胞迁移与侵袭,还能调控表观遗传、抑制肿瘤新血管生成、延缓或逆转肿瘤耐药、诱导癌细胞自噬等。

尽管当前对于姜黄素抗肝癌机制的研究取得了很大进展,但仍有较多问题有待进一步的研究和探索,如姜黄素水溶性差、代谢快、生物利用度低等缺点也限制了其疗效,通过新型递送系统、分子结构修饰也许能有助于姜黄素的临床应用,而姜黄素与其他疗法或药物的联合应用是提升疗效的重要策略。在机制研究方面,姜黄素抗肝癌研究多为体外研究,因此进行更多的体内研究将有助于得到准确的结果,并进一步转化为临床试验,仍需更多完整的临床试验来证实姜黄素抗肝癌的疗效。随着纳米技术、分子生物学和精准医学的进步,姜黄素有望从天然化合物迈向高效低毒的肝癌治疗药物,为患者提供新的选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 宋莉平,王宇.姜黄素药理作用及机制研究进展[J].中国医药导报,2020,17(20):29-33.
- [2] 李慧洋.姜黄素靶向 SPAG5 调节 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制肝癌的分子机制研究[D].长沙:湖南中医药大学,2023.
- [3] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985-999.
- [4] 管红婷,余成浩.姜黄素抗肿瘤作用机制的研究进展[J].中华中医药学刊,2024,42(4):143-151.
- [5] Dahmani R, Just P A, Perret C. The Wnt/ β -catenin pathway as a therapeutic target in human hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(11): 709-713.
- [6] Hu P, Ke C, Guo X, et al. Both glypican-3/Wnt/ β -catenin signaling pathway and autophagy contributed to the inhibitory effect of curcumin on hepatocellular carcinoma [J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(1): 120-126.
- [7] Li H, Qin Y, Huang Y, et al. SPAG5, the upstream protein of Wnt and the target of curcumin, inhibits hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2023, 50(3): 172.
- [8] Jiang N, Dai Q, Su X, et al. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: The framework of malignant behavior [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(6): 4587-4629.
- [9] Liu F, Gao S, Yang Y, et al. Antitumor activity of curcumin by modulation of apoptosis and autophagy in human lung cancer A549 cells through inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 1523-1531.
- [10] Chiablaem K, Lirdprapamongkol K, Keeratichamroen S, et al. Curcumin suppresses vasculogenic mimicry capacity of hepatocellular carcinoma cells through STAT3 and PI3K/AKT inhibition [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(4): 1857-1864.
- [11] 邓进巍,刘燕,郭辛翔,等.姜黄素下调 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制人肝癌细胞系增殖[J].基础医学与临床,2016,36(9):1274-1279.
- [12] Cheung E C, Vousden K H. The role of ROS in tumour development and progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(5): 280-297.
- [13] Zheng R, You Z, Jia J, et al. Curcumin enhances the antitumor effect of ABT-737 via activation of the ROS-ASK1-JNK pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2): 1570-1576.
- [14] Liang W F, Gong Y X, Li H F, et al. Curcumin activates ROS signaling to promote pyroptosis in hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. *In Vivo*, 2021, 35(1): 249-257.
- [15] Luedde T, Schwabe R F. NF- κ B in the liver--linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(2): 108-118.
- [16] Allegra A, Innao V, Russo S, et al. Anticancer activity of curcumin and its analogues: Preclinical and clinical studies [J]. *Cancer Invest*, 2017, 35(1): 1-22.
- [17] Marquardt J U, Gomez-Quiroz L, Arreguin Camacho L O, et al. Curcumin effectively inhibits oncogenic NF- κ B signaling and restrains stemness features in liver cancer [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 661-669.
- [18] Xu T, Guo P, Pi C, et al. Synergistic effects of curcumin

- and 5-fluorouracil on the hepatocellular carcinoma *in vivo* and *in vitro* through regulating the expression of COX-2 and NF- κ B [J]. *J Cancer*, 2020, 11(13): 3955-3964.
- [19] Sahoo G, Samal D, Khandayataray P, *et al.* A review on caspases: Key regulators of biological activities and apoptosis [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(10): 5805-5837.
- [20] Würstle M L, Laussmann M A, Rehm M. The central role of initiator caspase-9 in apoptosis signal transduction and the regulation of its activation and activity on the apoptosome [J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(11): 1213-1220.
- [21] 赵冀安, 崔丽敏, 董梁, 等. 姜黄素和姜黄素联氨基抗肝癌作用比较及机制研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(22): 2741-2750.
- [22] 孙俊, 徐伟, 陆荣柱, 等. 姜黄素对人肝癌 SMMC-7721 细胞裸鼠移植瘤的抑制作用及其机制 [J]. 江苏大学学报: 医学版, 2022, 32(3): 219-225.
- [23] Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, *et al.* MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2): 647-658.
- [24] Mudduluru G, George-William J N, Muppala S, *et al.* Curcumin regulates miR-21 expression and inhibits invasion and metastasis in colorectal cancer [J]. *Biosci Rep*, 2011, 31(3): 185-197.
- [25] 何玉娇, 黄茂林, 乐燕, 等. 姜黄素通过调控 microRNA-21 的表达来抑制肝癌细胞的转移和侵袭 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(9): 722-727.
- [26] 张淑群, 张莹, 杨鑫, 等. EZH2、MMP-2 及 MMP-9 在肝癌侵袭转移中的作用及关系 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2019, 40(6): 947-953.
- [27] 赵刚, 刘承利, 王成, 等. Cortactin、MMP-2 和 MMP-9 蛋白在肝细胞肝癌组织中的表达及临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(8): 815-819.
- [28] 江红, 毛小刚. 姜黄素对小鼠宫颈癌皮下移植瘤模型外周血和肿瘤组织 MMP2、MMP9、VEGF 表达的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(9): 832-835.
- [29] 徐玉峰. 姜黄素、去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素对人肝癌细胞 HepG2 中 MMP-2、MMP-9 蛋白表达的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [30] 母润红, 刘馨竹, 林睿, 等. PRDX6 过表达对肝癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响及其分子机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2021, 47(3): 559-565.
- [31] 孙树刚, 刘英琪, 施喆, 等. 姜黄素对 Prdx6 基因介导的肝癌细胞增殖、转移、侵袭的调控作用 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(7): 629-633.
- [32] Moore L D, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 23-38.
- [33] Pfeifer G P. Defining driver DNA methylation changes in human cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1166.
- [34] Villanueva A, Portela A, Sayols S, *et al.* DNA methylation-based prognosis and epidrivers in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1945-1956.
- [35] Wu P, Huang R, Xiong Y L, *et al.* Protective effects of curcumin against liver fibrosis through modulating DNA methylation [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(4): 255-264.
- [36] 胡旭东, 刘林, 李伟. 长非编码 RNA 的表达调控机制 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, 37(12): 1584-1591.
- [37] 刘育仙. 人类肝癌和泛癌中的组蛋白修饰和 DNA 甲基化对基因表达的影响 [D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2022.
- [38] Zhou X, Jiao D, Dou M, *et al.* Curcumin inhibits the growth of triple-negative breast cancer cells by silencing EZH2 and restoring DLC1 expression [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(18): 10648-10662.
- [39] Ming T, Tao Q, Tang S, *et al.* Curcumin: An epigenetic regulator and its application in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113956.
- [40] Fu S, Kurzrock R. Development of curcumin as an epigenetic agent [J]. *Cancer*, 2010, 116(20): 4670-4676.
- [41] Fan W H, Wang F C, Jin Z, *et al.* Curcumin synergizes with cisplatin to inhibit colon cancer through targeting the MicroRNA-137-glutaminase axis [J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(1): 108-117.
- [42] Chen Q, Guo H, Zong Y, *et al.* Curcumin restrains hepatocellular carcinoma progression depending on the regulation of the circ_0078710/miR-378b/PRIM2 axis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2022, 42(3): 313-324.
- [43] Tian L Y, Smit D J, Jücker M. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2652.
- [44] Bae M K, Kim S H, Jeong J W, *et al.* Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1 [J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(6): 1557-1562.
- [45] Miyazaki K, Morine Y, Xu C, *et al.* Curcumin-mediated resistance to lenvatinib via EGFR signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Cells*, 2023, 12(4): 612.
- [46] 张辉辉. 二甲双胍和姜黄素合用抑制肝癌 HepG2 细胞侵袭转移作用及机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [47] Cheki M, Yahyapour R, Farhood B, *et al.* COX-2 in radiotherapy: A potential target for radioprotection and radiosensitization [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2018, 11(3): 173-183.
- [48] 李帅帅, 孙军. 姜黄素对人肝癌细胞 BEL-7402 中环氧

- 合酶-2 表达影响的研究 [J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(3): 222-225.
- [49] Makino Y, Hikita H, Kodama T, *et al.* CTGF mediates tumor-stroma interactions between hepatoma cells and hepatic stellate cells to accelerate HCC progression [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(17): 4902-4914.
- [50] 郑旭锐, 李长秦, 宋健, 等. 姜黄素对肝纤维化模型大鼠肝组织 PDGF-BB、CTGF 的影响 [J]. 中国药房, 2012, 23(43): 4045-4047.
- [51] 舒建昌, 皮新军, 何雅军, 等. 姜黄素对肝纤维化大鼠 CTGF 及 TIMP-1 和 NF- κ B 表达的影响 [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2008, 1(1): 4-9.
- [52] Chen A, Zheng S. Curcumin inhibits connective tissue growth factor gene expression in activated hepatic stellate cells in vitro by blocking NF-kappaB and ERK signaling [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(3): 557-567.
- [53] 尹煜鹏, 孙树汉. 姜黄素诱导人肝癌细胞系 Huh7 自噬和凋亡 [J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(1): 38-42.
- [54] 吴忱, 梁顺利, 徐彬, 等. 姜黄素通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路增强自噬保护帕金森病细胞模型的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(19): 2351-2358.
- [55] 邓进巍, 刘燕, 李凯. 姜黄素调控 TLR4/mTOR 信号通路对肝癌细胞增殖、侵袭和迁移的作用 [J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 26(7): 527-530.
- [56] 鲁猛, 王刚, 贾洪艳, 等. 姜黄素通过 β -Catenin/BCL9 信号通路介导的细胞自噬调节肝癌细胞的恶性生物学行为 [J]. 中医药导报, 2023, 29(9): 12-17.
- [57] 念家云, 王笑民, 富琦, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路的抗癌中药单体的研究概况 [J]. 中国药房, 2019, 30(20): 2870-2875.
- [58] 曹聪, 黄桂柳, 黄赞松, 等. 姜黄素对肝癌耐药细胞 HepG2/ADM 的增殖和阿霉素耐药性的影响 [J]. 广西医学, 2020, 42(8): 976-980.
- [59] Tian N, Shangguan W, Zhou Z, *et al.* Lin28b is involved in curcumin-reversed paclitaxel chemoresistance and associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer*, 2019, 10(24): 6074-6087.
- [60] Cheng Y, Zhao P, Wu S, *et al.* Cisplatin and curcumin co-loaded nano-liposomes for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Pharm*, 2018, 545(1/2): 261-273.

【责任编辑 解学星】