

姜黄素防治皮肤肿瘤的药理作用研究进展

黄欣¹, 陈明懿^{1,2*}

1. 川北医学院 临床医学系, 四川 南充 637000

2. 四川省医学科学院·四川省人民医院, 四川 成都 610072

摘要: 皮肤肿瘤的发病率较高, 且局部侵袭性强, 临床治疗和长期预后存在挑战。姜黄素可通过抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤侵袭和转移、抑制血管形成、抑制肿瘤恶性行为、抑制肿瘤相关慢性炎症反应、减轻免疫抑制、促进肿瘤细胞凋亡、协同增强抗肿瘤活性发挥治疗皮肤肿瘤的药理作用。总结了姜黄素防治皮肤肿瘤的药理作用研究进展, 为姜黄素防治皮肤肿瘤的临床研究提供参考。

关键词: 姜黄素; 皮肤肿瘤; 细胞增殖; 侵袭和转移; 血管形成; 恶性行为; 慢性炎症反应; 免疫抑制; 肿瘤细胞凋亡; 抗肿瘤活性

中图分类号: R986

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2026)04-1165-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.04.043

Research progress on pharmacological effects of curcumin in prevention and treatment of skin tumors

HUANG Xin¹, CHEN Mingyi^{1,2}

1. Department of Clinical Medicine, Chuanbei Medical College, Nanchong 637000, China

2. Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Abstract: The incidence rate of skin tumors is high and the local invasion is strong. Its clinical treatment and long-term prognosis are challenging. Curcumin can exert pharmacological effects in treatment of skin tumors by inhibiting tumor cell proliferation, suppressing tumor invasion and metastasis, hindering angiogenesis, restraining malignant behavior, suppressing tumor-related chronic inflammation, reducing immune suppression, promoting tumor cell apoptosis, and synergistically enhancing antitumor activity. This article summarizes the research progress on pharmacological effects of curcumin in prevention and treatment of skin tumors, providing reference for clinical research on curcumin in prevention and treatment of skin tumors.

Key words: curcumin; skin tumor; cell proliferation; invasion and metastasis; angiogenesis; malignant behavior; chronic inflammation; immune suppression; cell apoptosis; antitumor activity

皮肤肿瘤主要包括基底细胞癌、鳞状细胞癌、黑色素瘤、皮肤淋巴瘤等类型, 发病率较高, 且局部侵袭性强, 其中黑色素瘤恶性程度高, 易发生远处转移^[1]。流行病学数据显示, 皮肤肿瘤的发病率与年龄、性别、紫外线暴露、遗传易感性、免疫状态密切相关, 在老年人群中更常见^[2]。皮肤肿瘤的病理机制涉及基因突变、信号通路异常激活、表观遗传修饰失衡、免疫逃逸等^[3]。皮肤肿瘤常用治疗药物包括顺铂、紫杉醇、达卡巴嗪、伊马替尼、程

序性死亡受体 1/程序性死亡配体-1 (PD-1/PD-L1) 免疫检查点抑制剂等, 临床治疗和长期预后存在挑战^[4]。姜黄素是一种多酚类活性成分, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、调节免疫、神经保护等多种药理作用, 可用于辅助治疗炎症性疾病、肝脏疾病、肿瘤、神经退行性疾病^[5]。姜黄素可通过抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤侵袭和转移、抑制血管形成、抑制肿瘤恶性行为、抑制肿瘤相关慢性炎症反应、减轻免疫抑制、促进肿瘤细胞凋亡、协同增强抗肿瘤

收稿日期: 2026-02-27

基金项目: 成都市科技项目 (2021-YF05-00805-SN)

作者简介: 黄欣 (1996—), 女, 住院医师, 硕士, 研究方向为皮肤肿瘤病。E-mail: huang_xin_x@163.com

*通信作者: 陈明懿 (1980—), 男, 副主任医师, 博士, 研究方向为皮肤肿瘤病。E-mail: 839332044@qq.com

活性发挥治疗皮肤肿瘤的药理作用。本文总结了姜黄素防治皮肤肿瘤的药理作用研究进展,为姜黄素防治皮肤肿瘤的临床研究提供参考。

1 抑制肿瘤细胞增殖

1.1 激活共济失调毛细血管扩张突变基因(ATM)/细胞周期检查点激酶-2(Chk2)/p53 通路

ATM 感知 DNA 双链断裂后激活 Chk2,并稳定 p53 以诱导细胞周期阻滞或凋亡,从而限制基因组不稳定性及异常增殖,而该通路功能受损则可削弱损伤应答,并促进皮肤肿瘤细胞持续增殖^[6]。Hu 等^[7]使用 200 mg/kg 姜黄素 ig 干预皮下接种 HEp-2 细胞构建异种移植瘤裸鼠 4 周,发现姜黄素可通过激活 ATM/Chk2/p53 通路以浓度相关增加 G₂/M 期细胞比例,降低瘤内 Ki-67 阳性细胞,诱导细胞周期阻滞。Ul Islam 等^[8]使用 50 mg/kg 姜黄素 ip 干预黑色素瘤异种移植小鼠 45 d,发现姜黄素可通过上调 p53/p21 轴诱导细胞周期停滞,限制肿瘤生长。

1.2 下调细胞周期蛋白的表达

细胞周期蛋白通过与相应周期依赖性激酶形成复合体,并调控 G₁/S、G₂/M 关键转换节点,其异常表达或活性失衡可打破增殖调控稳态,进而驱动皮肤肿瘤细胞持续分裂和克隆扩增^[9]。Sivanantham 等^[10]使用 1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0 μmol/L 姜黄素干预人类头颈部鳞状细胞癌细胞系 NT8c 48 h,发现姜黄素可通过下调细胞周期蛋白(Cyclin) D1/E2、细胞周期蛋白依赖性激酶 2(CDK2)上调 p21,导致细胞周期阻滞,阻断增殖信号转导。赵相宜等^[11]使用 2.5、5.0、10.0、20.0、40.0、60.0、80.0、100.0 μmol/L 姜黄素干预小鼠黑色素瘤细胞 B16 24 h,发现姜黄素可抑制细胞周期相关蛋白,下调 Ki67、PCNA 表达,进而阻止细胞增殖。Subtaweesin 等^[12]使用 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mg/mL 姜黄素负载细菌纤维素薄膜干预人恶性黑色素瘤细胞 A375 48 h,发现姜黄素负载细菌纤维素薄膜可增强局部生物利用度,显著抑制细胞增殖,降低细胞的活力。

1.3 抑制神经前体细胞表达发育下调蛋白 4(NEDD4) 信号通路

NEDD4 作为 E3 泛素连接酶参与多种增殖相关蛋白的泛素化修饰和降解调控,其信号异常可扰乱细胞生长和凋亡平衡,进而促进皮肤肿瘤细胞的增殖优势和恶性进展^[13]。沃晓嫻等^[14]使用 5、10 μmol/L 姜黄素干预人黑色素瘤细胞系 A375 24 h,发现姜黄素可通过抑制 NEDD4 信号通路抑制磷酸酶

与张力蛋白同源物基因/蛋白激酶 B (PTEN/Akt) 的表达,进而下调细胞周期蛋白的释放,诱导 G₁ 期阻滞,从而抑制细胞增殖。

1.4 抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR) 通路活化

PI3K/Akt/mTOR 级联信号通过整合生长因子刺激和代谢需求促进蛋白合成和细胞周期推进,其异常激活可增强存活和增殖信号输出,从而驱动皮肤肿瘤细胞的持续扩增和恶性表型形成^[15]。Borges 等^[16]使用 0.75~50.00 μmol/L 姜黄素干预头颈癌细胞系 24 h,发现姜黄素可通过下调 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导 G₂/M 期周期阻滞,增加坏死或晚期凋亡,发挥抑制细胞生长和进展的作用。Zhao 等^[17]使用 25 mg/kg 姜黄素 ip 干预黑色素瘤小鼠 3 周,发现姜黄素可通过抑制 Akt/mTOR 信号通路激活自噬标志物人微管相关蛋白轻链 3II(LC3-II),诱导细胞自噬,增加 G₂/M 期细胞比例,进而限制细胞增殖。

1.5 抑制 DNA 甲基转移酶活性

DNA 甲基转移酶通过调控基因启动子区甲基化状态影响抑癌基因和增殖相关基因的转录活性,其高表达或活性异常可重塑表观遗传格局,并赋予皮肤肿瘤细胞持续增殖优势^[18]。俞春松^[19]使用 5、10、20、40、80 μmol/L 姜黄素干预人皮肤鳞癌细胞株 SCL-1 24 h,发现姜黄素可抑制 DNA 甲基转移酶活性,导致 p16INK4a 基因启动子去甲基化,从而逆转基因沉默、增强表达,进一步干扰 DNA 的合成,阻止细胞增殖。王原等^[20]使用 10、20、40 μmol/L 姜黄素干预人皮肤鳞癌细胞株 SCL-1 24 h,发现姜黄素可抑制 DNA 甲基转移酶,导致 E-cadherin 和 p14ARF 基因启动子去甲基化,从而恢复其表达,阻止细胞增殖。

1.6 抑制信号转导和转录激活因子 3(STAT3) 磷酸化

STAT3 持续磷酸化可增强其核转位和转录活性,上调多种促增殖和抗凋亡基因表达,为皮肤肿瘤细胞提供持续生长和克隆扩张的分子驱动力^[21]。Wu 等^[22]使用 5、10、15 μmol/L 姜黄素干预皮肤鳞状细胞癌 A431 细胞 24 h,发现姜黄素可抑制 STAT3 磷酸化,下调 Cyclin D1 等促癌基因,阻断细胞周期,进而阻止细胞增殖。

2 抑制肿瘤侵袭和转移

2.1 抑制 Janus 激酶(JAK)/STAT3 信号通路活化

JAK/STAT3 信号轴异常激活可调控上皮-间

质转化、基质降解相关酶和炎性微环境因子的表达, 增强皮肤肿瘤细胞的迁移、侵袭能力和远处转移潜能^[23]。吴健等^[24]使用 5、10、15 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预人皮肤鳞癌细胞株 A431 24 h, 发现姜黄素可通过抑制 JAK/STAT3 信号通路活化降低 p-STAT3 水平和 STAT3 mRNA 转录, 进而影响下游基因的表达, 以浓度相关降低穿膜细胞的数量, 最终抑制细胞侵袭和转移。

2.2 抑制 E-cadherin 的表达

E-cadherin 表达上升可破坏细胞间黏附, 并促进上皮 - 间质转化, 从而增强皮肤肿瘤细胞的侵袭性和转移能力^[25]。王原等^[20]使用 10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预人皮肤鳞癌细胞株 SCL-1 24 h, 发现姜黄素可通过抑制 E-cadherin 的表达降低细胞的黏附能力, 有效阻止细胞的侵袭和转移。

2.3 抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路活化

TLR4 信号异常激活可通过放大炎症反应, 并诱导多种促迁移和基质重塑相关分子表达, 增强皮肤肿瘤细胞的侵袭性表型和远处转移倾向^[26]。张雨莎等^[27]使用 10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预小鼠黑色素瘤细胞 B16/F1 24 h, 发现姜黄素可抑制损伤相关分子模式对 TLR4 的激活, 下调下游丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和核因子- κB (NF- κB) 通路的活性, 减少基质金属蛋白酶 (MMP) -9 分泌, 降低肿瘤细胞侵袭和转移能力。

2.4 阻断 NF- κB 核转位

NF- κB 信号持续激活可上调促侵袭因子、抗凋亡蛋白和基质降解酶的表达, 从而增强皮肤肿瘤细胞的迁移能力和转移潜能^[28]。Kötting 等^[29]使用 5~20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预头颈部鳞癌细胞 48 h, 发现姜黄素可通过直接抑制核因子 κB 抑制因子 (I κB) 激酶, 阻断 NF- κB 核转位, 显著降低波形蛋白和 Snail 表达, 逆转上皮 - 间质转化进程, 进而抑制肿瘤的转移。

2.5 破坏肌动蛋白纤维

肌动蛋白纤维能够调控细胞骨架重组和伪足形成, 增强皮肤肿瘤细胞运动性, 从而促进其侵袭能力和远处转移潜能^[30]。Szlasa 等^[31]使用 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预蓝光照射的人黑色素瘤细胞系 A375 (色素性) 和 C32 (无色素性) 48 h, 发现姜黄素作为 PDT 光敏剂, 可通过活性氧 (ROS) 生成造成肌动蛋白纤维减少或异常聚合, 破坏细胞骨架结构, 抑制细胞迁移。

3 抑制血管形成

3.1 抑制 PI3K 信号通路

PI3K 通路通过调控 EphA2 活化和下游促血管生成信号协调内皮细胞迁移和血管网络重塑, 从而促进皮肤肿瘤的新生血管形成^[32]。高文等^[33]使用 10、20、30、40 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预人脉络膜黑色素瘤细胞株 OCM-1 7 d, 发现姜黄素可通过抑制 PI3K 信号通路呈浓度相关降低 EphA2 蛋白表达, 进而阻止血管形成拟态的生成, 阻断肿瘤细胞迁移、基质重塑。

3.2 阻断血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路

VEGF 通过结合其受体可以激活内皮细胞增殖、迁移和管腔形成信号, 驱动皮肤肿瘤的新生血管生成, 并增强肿瘤微环境的血供支持^[34]。钦建伟等^[35]使用 4、8、10、15 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预, 发现姜黄素可通过阻断 VEGF 信号通路下调 VEGF/血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 的表达, 抑制内皮细胞功能, 进而减少 MMP-2 介导的细胞外基质降解, 发挥抗血管生成作用。Hu 等^[7]使用 1~10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预人头颈部鳞状细胞癌细胞系 HEP-2、SCC-15、FaDu 36 h, 发现姜黄素可通过下调低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 和 VEGF 表达降低人脐静脉内皮细胞的管状结构形成和迁移能力, 阻断血管生成信号。

4 抑制肿瘤恶性行为

miR-222-3p 可靶向抑癌基因并调控增殖、迁移和抗凋亡相关通路的表达, 增强皮肤肿瘤细胞的恶性表型和侵袭潜能^[36]。Tang 等^[37]使用 0.125、0.250、0.500 mg/mL 姜黄素干预人黑色素瘤细胞系 A375 和 HT144, 发现姜黄素可通过上调 miR-222-3p 表达下调 SOX10 mRNA 和蛋白的表达, 进而降低 Notch1 和 HES1 蛋白表达, 降低肿瘤的恶性行为, 有效抑制细胞增殖、迁移和侵袭。

5 抑制肿瘤相关慢性炎症反应

肿瘤相关慢性炎症通过持续释放促增殖因子、炎性介质和基质重塑分子创造支持性微环境, 从而促进皮肤肿瘤的生长、侵袭和转移潜能^[38]。Manica 等^[39]使用 0.1、1.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预人转移性黑色素瘤细胞系 SK-Mel-28 24 h, 发现姜黄素可抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的形成, 减少促炎因子白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 产生, 缓解黑色素瘤相关的慢性炎症, 从而抑制肿瘤生长。

6 减轻免疫抑制

免疫抑制可削弱抗肿瘤免疫监视和效应细胞活性,为皮肤肿瘤细胞逃逸清除、持续增殖和转移提供有利条件^[40]。Manica 等^[39]使用 0.1、1.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预人转移性黑色素瘤细胞系 SK-Mel-28 24 h,发现姜黄素可通过下调 CD39/CD73 表达调节嘌呤能系统减少腺苷、A2A 受体蛋白的生成,从而缓解肿瘤微环境的免疫抑制。赵玉利等^[41]使用 100 mg/kg 姜黄素局部注射干预脉冲电刺激诱导的足背皮肤黑色素瘤小鼠 7 d,发现电刺激可引起膜电击穿和免疫激活,姜黄素可上调促凋亡蛋白的表达,联合后破坏肿瘤免疫微环境,协同诱导凋亡,并抑制增殖。

7 促进肿瘤细胞凋亡

7.1 调控凋亡蛋白的分泌

Woźniak 等^[42]使用 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 脂质体负载姜黄素干预蓝光照射的皮肤癌细胞(黑色素瘤 MUG-Mel2、鳞状细胞癌 SCC-25) 24 h,发现姜黄素可通过调控凋亡蛋白的分泌上调 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白(Bax)的表达,下调 B 淋巴细胞瘤 2(Bcl-2)的表达,进而促进细胞凋亡。Ul Islam 等^[8]使用 50 mg/kg 姜黄素 ip 干预黑色素瘤异种移植小鼠 45 d,发现姜黄素可上调 Bax 和半胱天冬酶(Caspase)-3、下调 Bcl-2,促进细胞凋亡,进而缩小肿瘤体积。Li 等^[43]使用 20、30 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预人 SKCM 细胞系 SK-MEL-1 24 h,发现姜黄素可通过上调 cleaved Caspase-3 和 Bax 表达下调 Bcl-2,激活内在凋亡通路,加快细胞凋亡。

7.2 抑制表皮生长因子受体(EGFR)信号通路

EGFR 信号通路通过激活下游 Akt 和 MAPK 等存活信号抑制凋亡相关蛋白活性,从而降低皮肤肿瘤细胞凋亡率,并促进细胞存活^[44]。Chiu 等^[45]使用 6.25 ~ 50.00 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预人黑色素瘤 A375.S2 细胞系 48 h,发现姜黄素可通过下调 EGFR 信号通路、诱导 ROS 介导的氧化应激、破坏线粒体膜电位、激活 Caspase-9/3 依赖的凋亡通路抑制细胞生长。Sivanantham 等^[10]使用 1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预人类头颈部鳞状细胞癌细胞系 NT8e 48 h,发现姜黄素可通过抑制 EGFR/细胞外信号调节激酶(ERK) 1/2 信号通路上调促凋亡蛋白 Bax、抑制 Bcl-2,激活 Caspase-3 和多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP),诱导线粒体凋亡途径的活化。

7.3 抑制 STAT3 的表达

STAT3 持续活化可上调抗凋亡基因,并抑制促凋亡因子表达,从而降低皮肤肿瘤细胞凋亡,并增强其存活能力^[46]。Abdolahinia 等^[47]使用 10 ~ 80 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预头颈部鳞状细胞癌细胞系 HN5 24 h,发现姜黄素可通过抑制 STAT3 的表达降低 Bcl-2 的表达,同时提高 Caspase-9、Bax/Bcl-2 比值,诱导线粒体依赖性细胞凋亡通路。

7.4 降低 HIF-1 α 表达

HIF-1 α 可通过抑制 p53 介导的凋亡通路和调控缺氧应答基因降低皮肤肿瘤细胞的凋亡率,并增强其在低氧微环境中的存活能力^[48]。Liao 等^[49]使用 20 ~ 80 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预人黑色素瘤 A375 细胞系 48 h,发现姜黄素可降低 HIF-1 α 表达,并增加 p21、p-p53 和 Caspase-3/9 活性,放大凋亡信号,发挥抑制细胞生长和触发凋亡的作用。赵相宜等^[11]使用 2.5、5.0、10.0、20.0、40.0、60.0、80.0、100.0 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预小鼠黑色素瘤细胞 B16 24 h,发现姜黄素可通过激活 P53 通路直接促进程序性死亡,剂量相关提高早期和晚期凋亡细胞比例。

7.5 促进 ROS 的生成

ROS 水平异常升高触发氧化应激信号和线粒体途径,诱导皮肤肿瘤细胞凋亡,但适度 ROS 积累亦可激活存活通路,影响肿瘤细胞平衡^[50]。Manica 等^[51]使用 0.1、1.0、10.0、100.0 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预人类转移性黑色素瘤细胞系 SK-MEL-28 24 h,发现姜黄素可促进 ROS 的生成,激活 Caspase-3 通路,促进黑色素瘤细胞凋亡。Kocyigit 等^[52]使用 2.5、5.0、10.0、25.0、50.0、100.0 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预小鼠黑色素瘤细胞系 B16-F10 24 h,发现姜黄素可通过增加 ROS 生成和造成线粒体膜电位障碍诱导 DNA 损伤,诱导内在凋亡通路,对癌细胞发挥选择性毒性作用。Lee 等^[53]使用 10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预人黑色素瘤细胞系 G361 和 SK-MEL-2 48 h,发现姜黄素可通过促进 ROS 的生成诱导线粒体凋亡通路活化,上调 Bax、cleaved Caspase-3 和 p53,下调 Bcl-2 和 Mcl-1 的表达,促进细胞凋亡和限制细胞增殖和迁移。

8 协同增强抗肿瘤活性

8.1 与化疗协同抗肿瘤

NF- κ B 抑制与 Fas/Caspase-8 凋亡信号协同调控可增强皮肤肿瘤对化疗药物敏感性,通过促进细胞凋亡和阻断存活信号实现抗肿瘤效果的增强^[54]。

袁倩等^[55]使用 20、40、60、80、120 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预热疗诱导的 5-氟尿嘧啶诱导的人涎腺黏液表皮样癌 (MEC)-1 细胞 24 h, 发现姜黄素可通过抑制 NF- κB 信号通路 (减少细胞存活信号), 同时上调 Caspase-3 表达 (激活凋亡级联), 从而协同诱导肿瘤细胞凋亡, 增强化疗的抗癌活性。王冠钰等^[56]使用 100 mg/kg 姜黄素 ig 干预西达本胺诱导的皮肤 T 细胞淋巴瘤细胞荷瘤小鼠 12 d, 发现姜黄素可通过靶向 NF- κB 信号通路下调 Bcl-2 的表达, 激活 Caspase-3 依赖性凋亡, 联用可克服肿瘤细胞凋亡抵抗, 增强化疗的抗肿瘤活性。谷晓广等^[57]使用 10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预西达本胺诱导的人皮肤 T 细胞淋巴瘤细胞系 Hut78 72 h, 发现姜黄素可通过激活 Fas/Caspase-8 凋亡通路下调 NF- κB p65、CDK2、Cyclin E 表达, 上调 Fas、Caspase-8、P21 mRNA 和蛋白表达, 发挥协同抗肿瘤效应。

8.2 与光动力疗法协同抗肿瘤

光动力疗法通过光敏剂激活产生 ROS, 并诱导肿瘤细胞凋亡, 同时调节局部免疫反应, 从而抑制皮肤肿瘤生长和扩散^[58]。Abdel Fadeel 等^[59]使用 10 mg/g PEGylated 脂质纳米载体负载姜黄素涂抹干预蓝光照射剃毛后局部涂抹人皮肤鳞状细胞建立的皮肤癌小鼠, 发现纳米载体增强姜黄素溶解度和皮肤渗透性, 蓝光 (410 nm) 可通过激活姜黄素产生 ROS (II 型光反应), 导致 DNA 损伤和线粒体凋亡, 发挥协同抗肿瘤作用。Niu 等^[60]使用 0.5~10.0 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预红光和蓝光照射的人黑色素瘤细胞 A375 20 h, 发现光活化姜黄素生成 ROS, 协同增强细胞毒性, 激活 Caspase-8/-9 通路, 降低 Akt 和 ERK 磷酸化, 升高 JNK 磷酸化, 触发线粒体凋亡通路, 加快细胞凋亡。Woźniak 等^[61]使用 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 脂质体包裹姜黄素干预蓝光照射的黑色素瘤 MUG-Mel2、鳞状细胞癌 SCC-25 4 h, 发现姜黄素脂质体可改善水溶性和稳定性, 蓝光可激发产生 ROS, 进而激活 Bax 介导的线粒体凋亡通路, 促进细胞凋亡。Ravera 等^[62]使用 0.1、1.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预 450 nm 激光照射的头颈部鳞状细胞癌 OHSU-974 细胞 72 h, 发现姜黄素可剂量相关降低 ATP 合成和耗氧速率, 提高 ROS、丙二醛 (MDA) 水平, 激光可增强姜黄素的这种抗癌效应。Ghazaeian 等^[63]使用 10、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素-二氧化硅纳米复合物干预人黑色素瘤细胞 A375 24 h, 发现姜黄素-二氧化硅纳米复合物可改

善姜黄素的溶解度和靶向性, 增强 PDT 效应, 促进 ROS 的产生, 引起线粒体损伤和 Caspase 激活, 诱导细胞凋亡。

8.3 热疗增敏

热疗增敏通过升高肿瘤局部温度增强细胞膜通透性和药物/放疗敏感性, 同时诱导应激反应和凋亡信号, 从而提高皮肤肿瘤疗效^[64]。郝慧霞等^[65]使用 10、20、30、40、50 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预人黑色素瘤 A375 细胞 48 h, 发现姜黄素与热疗可通过物理效应 (如增强药物渗透) 和生物效应 (如诱导热休克蛋白、激活免疫) 提高姜黄素对肿瘤细胞的毒性, 发挥协同抑制增殖和促凋亡的作用。

9 结语

姜黄素可通过抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤侵袭和转移、抑制血管形成、抑制肿瘤恶性行为、抑制肿瘤相关慢性炎症反应、减轻免疫抑制、促进肿瘤细胞凋亡、协同增强抗癌活性多途径发挥治疗皮肤肿瘤的作用。然而现有研究也存在一些不足和局限性: 由于姜黄素极低的水溶性、快速的肠道代谢和胆汁降解, 导致口服后的生物利用度极低。目前的多数研究集中于体外细胞实验和动物模型, 缺乏大规模、多中心的临床试验来证实姜黄素在人类皮肤肿瘤患者中的治疗效果和安全性。蓝光光源在皮肤组织中的穿透深度较浅, 仅能有效作用于浅表层, 对深层肿瘤组织的效果有限。未来可针对上述不足, 开发姜黄素 PEG 化脂质纳米载体, 可显著提升姜黄素的水溶性、稳定性和皮肤渗透深度。利用载姜黄素脂质体增强光感效能, 并在体外实验中显示出对恶性细胞的高选择性。加强对姜黄素不同代谢产物在体内活性的研究, 并从细胞、动物模型向临床试验转化, 验证其的长期安全性和有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hasan N, Nadaf A, Imran M, *et al.* Skin cancer: Understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 168.
- [2] Perez M, Abisaad J A, Rojas K D, *et al.* Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 87(2): 255-268.
- [3] Dobre E G, Surcel M, Constantin C, *et al.* Skin cancer pathobiology at a glance: A focus on imaging techniques and their potential for improved diagnosis and surveillance in clinical cohorts [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1079.

- [4] 朱涛, 单清飞, 邹子祥, 等. 中药活性成分姜黄素抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 壮瑶药研究, 2025, 12(1): 119-122.
- [5] 马萌萌, 王雪娇, 姚亚轩, 等. 姜黄素药理作用、药动学及制剂开发的研究进展 [J]. 中草药, 2026, 57(6): 2394-2405.
- [6] Eich M, Roos W P, Nikolova T, *et al.* Contribution of ATM and ATR to the resistance of glioblastoma and malignant melanoma cells to the methylating anticancer drug temozolomide [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(11): 2529-2540.
- [7] Hu A, Huang J J, Zhang J F, *et al.* Curcumin induces G₂/M cell cycle arrest and apoptosis of head and neck squamous cell carcinoma *in vitro* and *in vivo* through ATM/Chk2/p53-dependent pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 50747.
- [8] Ul Islam S, Al Saidi A, Akbar S, *et al.* Chemopreventive effects of resveratrol and curcumin on melanoma growth in C57BL/6 mice [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2025, 26(10): 3671-3677.
- [9] Massacci G, Perfetto L, Sacco F. The cyclin-dependent kinase 1: More than a cell cycle regulator [J]. *Br J Cancer*, 2023, 129(11): 1707-1716.
- [10] Sivanantham B, Sethuraman S, Krishnan U M. Combinatorial effects of curcumin with an anti-neoplastic agent on head and neck squamous cell carcinoma through the regulation of EGFR-ERK1/2 and apoptotic signaling pathways [J]. *ACS Comb Sci*, 2016, 18(1): 22-35.
- [11] 赵相宜, 晏敏, 卢靖宇, 等. 姜黄素驱动的氧化应激损伤 DNA 体外抗黑色素瘤的研究 [J]. 湖北医药学院学报, 2024, 43(6): 613-617.
- [12] Subtaweesin C, Woraharn W, Taokaew S, *et al.* Characteristics of curcumin-loaded bacterial cellulose films and anticancer properties against malignant melanoma skin cancer cells [J]. *Appl Sci*, 2018, 8(7): 1188.
- [13] Alrosan A Z, Alrosan K, Heilat G B, *et al.* Potential roles of NEDD4 and NEDD4L and their utility as therapeutic targets in high incidence adult male cancers [J]. *Mol Clin Oncol*, 2023, 19(3): 68.
- [14] 沃晓嫻, 张泽鹏, 王永晨. 姜黄素通过下调 NEDD4 抑制黑色素瘤细胞增殖的分子机制研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2023, 57(5): 485-490.
- [15] Rahaman A, Chaudhuri A, Sarkar A, *et al.* Eucalyptol targets PI3K/Akt/mTOR pathway to inhibit skin cancer metastasis [J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(6): 571-583.
- [16] 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.
- [17] Zhao G, Han X, Zheng S, *et al.* Curcumin induces autophagy, inhibits proliferation and invasion by downregulating AKT/mTOR signaling pathway in human melanoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2): 1065-1074.
- [18] Zambrano-Roman M, Padilla-Gutierrez J R, Valle Y, *et al.* Non-melanoma skin cancer: A genetic update and future perspectives [J]. *Cancers*, 2022, 14(10): 2371.
- [19] 俞春松. 姜黄素对皮肤鳞癌 SCL-1 细胞 p16INK4a 基因去甲基化作用研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(6): 857-859.
- [20] 王原, 许江燕, 陶茂灿, 等. 姜黄素对皮肤鳞状细胞癌 SCL-1 细胞的去甲基化作用研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(3): 360-363.
- [21] Wang H Q, Man Q W, Huo F Y, *et al.* STAT3 pathway in cancers: Past, present, and future [J]. *MedComm*, 2022, 3(2): e124.
- [22] Wu J, Lu W Y, Cui L L. Inhibitory effect of curcumin on invasion of skin squamous cell carcinoma A431 cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(7): 2813-2818.
- [23] Gomez G V B, Lourenco G J, Monteiro L M O, *et al.* Association of JAK/STAT genetic variants with cutaneous melanoma [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 943483.
- [24] 吴健, 崔蕾蕾, 刘连庚. 姜黄素对皮肤鳞状细胞癌 A431 细胞侵袭的抑制作用 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5): 62-65.
- [25] Ciuciulete A R, Stepan A E, Badiu A M, *et al.* E-cadherin, fibronectin and slug immunoexpression in non-melanoma skin cancers [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2022, 62(3): 705.
- [26] Arkhypov I, Kurt F G Ö, Bitsch R, *et al.* HSP90 α induces immunosuppressive myeloid cells in melanoma via TLR4 signaling [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(9): e005551.
- [27] 张雨莎, 柳慧, 占秋晓, 等. 姜黄素阻断 DAMPs-TLR4 信号通路抑制黑色素瘤肺转移的效应及机制 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2016, 45(3): 273-277.
- [28] Cornice J, Verzella D, Arboretto P, *et al.* NF- κ B: Governing macrophages in cancer [J]. *Genes*, 2024, 15(2): 197.
- [29] Kötting C, Hofmann L, Lotfi R, *et al.* Immune-stimulatory effects of curcumin on the tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancers*, 2021, 13(6): 1335.
- [30] Sedighpour D, Ghalichi F, Oskui I Z. Computational insights into the effect of mutation on actin-actin dimer and actin-related binding protein interactions [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2025, 27(38): 20754-20764.
- [31] Szlasa W, Supplitt S, Drag-Zalesińska M, *et al.* Effects of curcumin based PDT on the viability and the organization of actin in melanotic (A375) and amelanotic melanoma (C32)-*in vitro* studies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110883.

- [32] Nehal M, Khatoon J, Akhtar S, *et al.* Exploring the potential of EphA2 receptor signaling pathway: A comprehensive review in cancer treatment [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 337.
- [33] 高文, 陈陆霞, 何彦津, 等. 姜黄素对人脉络膜黑色素瘤细胞株血管形成拟态抑制作用及其相关机制的研究 [J]. *眼科新进展*, 2017, 37(11): 1018-1021.
- [34] Malekan M, Haass N K, Rokni G R, *et al.* VEGF/VEGFR axis and its signaling in melanoma: Current knowledge toward therapeutic targeting agents and future perspectives [J]. *Life Sci*, 2024, 345: 122563.
- [35] 钦建伟, 陈琳. 姜黄素抗血管生成和黑色素瘤生长的分子机制探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(9): 118-123.
- [36] Di Martino M T, Arbitrio M, Caracciolo D, *et al.* miR-221/222 as biomarkers and targets for therapeutic intervention on cancer and other diseases: A systematic review [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 1191-1224.
- [37] Tang Y, Cao Y. Curcumin inhibits the growth and metastasis of melanoma via miR-222-3p/SOX10/notch axis [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022(1): 3129781.
- [38] Rašková M, Lacina L, Kejik Z, *et al.* The role of IL-6 in cancer cell invasiveness and metastasis-overview and therapeutic opportunities [J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3698.
- [39] Manica D, da Silva G B, Narzetti R A, *et al.* Curcumin modulates purinergic signaling and inflammatory response in cutaneous metastatic melanoma cells [J]. *Purinergic Signal*, 2025, 21(2): 277-288.
- [40] Bodogai M, Park B, Braikia F Z, *et al.* A distinct population of CD8⁺ T cells expressing CD39 and CD73 accumulates with age and supports cancer progression [J]. *Nat Aging*, 2025, 5(10): 2055-2069.
- [41] 赵玉利, 刘岳鹏, 黄厚芹, 等. 脉冲电刺激联合姜黄素对小鼠足背皮肤黑色素瘤的影响 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(11): 1449-1452.
- [42] Woźniak M, Nowak M, Lazebna A, *et al.* The comparison of *in vitro* photosensitizing efficacy of curcumin-loaded liposomes following photodynamic therapy on melanoma MUG-Mel2, squamous cell carcinoma SCC-25, and normal keratinocyte HaCaT cells [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(4): 374.
- [43] Li L, Lu S, Ma C. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of curcumin on skin cutaneous melanoma: Bioinformatics analysis and *in vitro* experimental studies [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 983943.
- [44] Pastwińska J, Karaś K, Karwaciak I, *et al.* Targeting EGFR in melanoma-The sea of possibilities to overcome drug resistance [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(4): 188754.
- [45] Chiu Y J, Yang J S, Tsai F J, *et al.* Curcumin suppresses cell proliferation and triggers apoptosis in vemurafenib-resistant melanoma cells by downregulating the EGFR signaling pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(4): 868-879.
- [46] Bitsch R, Kurzay A, Kurt F Ö, *et al.* STAT3 inhibitor napabucasin abrogates MDSC immunosuppressive capacity and prolongs survival of melanoma-bearing mice [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e004384.
- [47] Abdolahinia E D, Ahmadian S, Bohlouli S, *et al.* Effect of curcumin on the head and neck squamous cell carcinoma cell line HN5 [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2023, 16(3): 374-380.
- [48] Kim J Y, Cho H, Yoo J, *et al.* HDAC8 deacetylates HIF-1 α and enhances its protein stability to promote tumor growth and migration in melanoma [J]. *Cancers*, 2023, 15(4): 1123.
- [49] Liao W, Xiang W, Wang F F, *et al.* Curcumin inhibited growth of human melanoma A375 cells via inciting oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1177-1186.
- [50] Emanuelli M, Sartini D, Molinelli E, *et al.* The double-edged sword of oxidative stress in skin damage and melanoma: From physiopathology to therapeutical approaches [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(4): 612.
- [51] Manica D, Silva G B, Silva A P, *et al.* Curcumin promotes apoptosis of human melanoma cells by caspase 3 [J]. *Cell Biochem Funct*, 2023, 41(8): 1295-1304.
- [52] Kocyigit A, Guler E M. Curcumin induce DNA damage and apoptosis through generation of reactive oxygen species and reducing mitochondrial membrane potential in melanoma cancer cells [J]. *Cell Mol Biol*, 2017, 63(11): 97-105.
- [53] Lee Y J, Heo J Y, Kim D S, *et al.* Curcumin enhances the anticancer effects of binimetinib on melanoma cells by inducing mitochondrial dysfunction and cell apoptosis with necroptosis [J]. *Ann Dermatol*, 2023, 35(3): 217.
- [54] Szmurło A, Dopytalska K, Szczerba M, *et al.* The role of caspases in melanoma pathogenesis [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(9): 9480-9492.
- [55] 袁倩, 吴发印, 周鹤峰, 等. 姜黄素联合 5-氟尿嘧啶对黏液表皮样癌细胞的增殖抑制和促凋亡作用及其机制 [J]. *广西医学*, 2018, 40(8): 939-943.
- [56] 王冠钰, 孙佳辰, 李婷婷, 等. 西达本胺联合姜黄素对皮肤 T 细胞淋巴瘤的作用及机制研究 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2024, 57(8): 728-738.
- [57] 谷晓广, 吴芳妮, 张芊, 等. 西达本胺联合姜黄素对人皮肤 T 细胞淋巴瘤细胞系 Hut78 的影响及其分子机制

- [J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(2): 112-118.
- [58] Algorri J F, López-Higuera J M, Rodríguez-Cobo L, *et al.* Advanced light source technologies for photodynamic therapy of skin cancer lesions [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(8): 2075.
- [59] Abdel Fadeel D A, Kamel R, Fadel M. PEGylated lipid nanocarrier for enhancing photodynamic therapy of skin carcinoma using curcumin: *In-vitro/in-vivo* studies and histopathological examination [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10435.
- [60] Niu T H, Tian Y, Mei Z S, *et al.* Inhibition of autophagy enhances curcumin united light irradiation-induced oxidative stress and tumor growth suppression in human melanoma cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 31383.
- [61] Woźniak M, Nowak M, Lazebna A, *et al.* The comparison of *in vitro* photosensitizing efficacy of curcumin-loaded liposomes following photodynamic therapy on melanoma MUG-Mel2, squamous cell carcinoma SCC-25, and normal keratinocyte HaCaT cells [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 14(4): 374.
- [62] Ravera S, Pasquale C, Panfoli I, *et al.* Assessing the effects of curcumin and 450 nm photodynamic therapy on oxidative metabolism and cell cycle in head and neck squamous cell carcinoma: An *in vitro* study [J]. *Cancers*, 2024, 16(9): 1642.
- [63] Ghazaeian M, Khorsandi K, Hosseinzadeh R, *et al.* Curcumin-silica nanocomplex preparation, hemoglobin and DNA interaction and photocytotoxicity against melanoma cancer cells [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39(17): 6606-6616.
- [64] Liu C, Li S, Ma R, *et al.* NIR-triggered dual sensitization of nanoparticles for mild tumor phototherapy [J]. *Nano Today*, 2022, 42: 101363.
- [65] 郝慧霞, 李桂梅, 莎娜. 姜黄素联合热疗对人黑素瘤 A375 细胞毒性的实验研究 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2017, 10(6): 321-323.

【责任编辑 解学星】