

姜黄素抗胃癌药理作用机制研究进展

范媛媛, 陈苏宁, 梁靓靓*

中国医科大学附属盛京医院 中医科, 辽宁 沈阳 110001

摘要: 胃癌是一种严重威胁人类生命健康的恶性肿瘤。姜黄素(curcumin)提取自姜黄 *Curcuma longa* 根茎, 在体内外药理实验中表现出良好的抗胃癌作用, 且具有较高的安全性。姜黄素抗胃癌作用机制主要包括抑制胃癌细胞增殖、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡及自噬、调控相关信号通路及基因表达、抑制细胞侵袭及迁移、诱导活性氧产生、抑制肿瘤血管及淋巴管生成、化疗增敏及逆转化疗耐药、减少胃酸分泌等。就姜黄素抗胃癌药理作用机制进行综述, 为其进一步研究及抗胃癌新药研发提供参考。

关键词: 姜黄素; 胃癌; 药理作用; 细胞周期; 细胞凋亡

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 12-2731-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.12.028

Progress on pharmacological mechanism of curcumin against gastric cancer

FAN Yuanyuan, CHEN Suning, LIANG Jingjing

Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Abstract: Gastric cancer is a malignant tumor which threatens the human life and health seriously. Curcumin, a natural extract from the rhizome of turmeric (*Curcuma longa*), has shown potent anti-gastric cancer effects in many experiments both *in vivo* and *in vitro*, and has high security. The anti-gastric cancer mechanism of curcumin mainly includes inhibition of gastric cancer cell proliferation, arrest of cell cycle, induction of cell apoptosis and autophagy, regulation of related signaling pathways and gene expression, inhibition of cell invasion and migration, induction of ROS generation, inhibiting tumor angiogenesis and lymphangiogenesis, chemotherapy sensitization and reversal of chemotherapy resistance, and reducing gastric acid secretion. In this review, we summarize the mechanism of curcumin against gastric cancer to provide reference for the further study of curcumin against gastric cancer.

Key words: curcumin; gastric cancer; pharmacological; cell cycle, cell apoptosis

胃癌是起源于胃黏膜上皮的一种恶性肿瘤, 2020年全球胃癌新增病例108.9万人, 死亡76.9万人, 其发病率居全部恶性肿瘤第5位, 死亡率居全部恶性肿瘤第4位^[1]。中国是胃癌的高发地区, 全球43.9%的胃癌新发病例和48.6%的胃癌致死病例发生在中国^[2]。目前胃癌的治疗以化疗和手术治疗为主, 早期胃癌可手术治疗, 但胃癌患者早期发现率低, 且手术后复发率高。为了探求更有效且副作用小的治疗方法, 越来越多的研究人员将视线转向传统中药及其单体化合物。

姜黄素(curcumin)是从姜黄 *Curcuma longa* L. 根茎中提取的疏水性多酚, 是姜黄的主要成分, 具有广泛的药理活性, 如抗菌、抗炎、抗氧化和抗肿瘤

等^[3-6]。姜黄素具有较高的安全性, 作为植物药得到了美国食品和药物管理局的批准^[7]。根据有关安全性和毒性临床试验, 获得最大疗效的姜黄素可接受剂量为4~8 g/d, 有报道人类对高达12 g/d的姜黄素依然是可耐受的^[8]。近年来, 姜黄素在抗肿瘤方面的应用受到了关注, 其作用和机制主要包括抑制阻滞细胞周期^[9], 诱导肿瘤细胞凋亡^[10]、自噬^[11]和调控多条信号通路^[12]等。本文就姜黄素抗胃癌药理作用机制作以综述, 为在胃癌治疗中的进一步研究提供参考。

1 抑制胃癌细胞增殖, 阻滞细胞周期

1.1 阻滞于G₁/S期

Cai等^[9]研究发现1、5、10、25、50、100 μmol/L姜

收稿日期: 2021-06-08

第一作者: 范媛媛(1992—), 女, 硕士在读, 研究方向为中西医结合消化病。Tel: 17628030704 E-mail: 597276708@qq.com

*通信作者: 梁靓靓, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合消化病。Tel: 18940259958 E-mail: liangjj@sj-hospital.org

黄素对BGC823、SGC7901、MKN1和MGC803胃癌细胞均有抗增殖和抗侵袭作用,且呈剂量相关,姜黄素通过下调细胞周期蛋白D1(cyclin D1)的mRNA和蛋白表达抑制胃癌细胞从G₁期向S期的转变,其作用机制可能是下调了人表皮生长因子受体-2(HER2)的表达和P21-活化激酶1P(AK1)的激酶活性。

丁峰等^[13]报道姜黄素能明显抑制人胃癌细胞MGC-803的增殖,主要使细胞周期阻滞于S期。Zhang等^[14]研究表明姜黄素诱导了SGC7901细胞骨架重塑和S期细胞周期阻滞。Sun等^[10]报道姜黄素能抑制SGC-7901细胞的增殖,抑制细胞周期的G₀/G₁-S期,抑制细胞中B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、细胞周期依赖性蛋白激酶4(CDK4)和细胞周期蛋白D1水平。

1.2 阻滞于G₀/G₁期

杜汉承等^[6]研究发现姜黄素10、20、30 μmol/L使MKN-28细胞阻滞在G₀/G₁期,且呈浓度相关,作用机制可能是通过上调miR-26b的表达调节细胞周期相关蛋白D1和转移相关蛋白尾型同源框转录因子2(Cdx2)的表达而发挥抗肿瘤作用。

1.3 阻滞于G₂/M期

周蕾等^[15]报道姜黄素30、60、90、120 μmol/L作用24、48 h可抑制人胃癌BGC-823细胞增殖,并使其细胞周期阻滞于G₂/M期,呈时间和剂量相关。

2 诱导细胞凋亡及调控相关信号通路

2.1 激活p53信号通路

抑癌基因p53在人类肿瘤中起至关重要的作用,p53蛋白可以通过调控细胞周期阻滞、细胞凋亡和DNA修复等来抑制癌细胞生长^[12],上调p53表达可以抑制癌细胞增殖,诱导癌细胞凋亡。用3.125、6.250、12.500、25.000、50.000、100.000、200.000 μmol/L姜黄素处理SGC-7901、BGC-823、MKN-28细胞株24、48、72 h,发现姜黄素能浓度和时间相关地抑制胃癌细胞的增殖和诱导凋亡。进一步研究发现该作用与姜黄素通过上调p53和p21激活p53信号通路有关^[12, 16]。

2.2 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)信号通路

PI3K/Akt/mTOR是一条经典的抗凋亡、促增殖的信号通路^[17],已被证明在人类约1/3的癌症中被激活^[18]。PI3K/Akt/mTOR信号通路的关键信号分子异常活化与过度表达,对胃癌的发生、发展可能起着促进作用^[19]。

姜黄素通过下调PI3K、磷酸化-蛋白激酶B(p-

Akt)和磷酸化-雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)抑制PI3K信号通路对胃癌SGC-7901、BGC-823、MKN-28细胞株发挥抑制增殖和诱导凋亡的作用^[12, 16]。孟玲玉等^[20]发现体外用5、10、20、40 μmol/L姜黄素处理24、48、72 h,对MGC-803细胞增殖有抑制作用,且呈剂量相关和时间相关,作用机制可能为抑制p-Akt蛋白的表达和Akt信号通路促进MGC-803细胞凋亡并抑制其增殖。

2.3 阻断Akt/FoxM1信号通路

Akt是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其磷酸化功能能够使多种底物被活化,促进肿瘤细胞的生长、侵袭、转移,抑制肿瘤细胞的凋亡^[21]。叉头转录因子M1(FoxM1)属于Forkhead转录因子家族成员,参与了多种肿瘤生长的调控^[22]。抑制磷酸化Akt蛋白表达可降低叉头蛋白O3a(FOXO3a)磷酸化水平,从而激活FOXO3a转录因子,促使FoxM1下调^[23]。

贺东黎等^[22]成功从胃癌SGC7901细胞系中分离出了EpCAM⁺/CD44⁺双阳性胃癌干细胞,并发现15 μmol/L姜黄素处理48 h可以抑制胃癌干细胞的增殖,促进其凋亡,抑制干细胞中FoxM1及p-Akt的表达,提示姜黄素可以通过阻断Akt/FoxM1信号通路抑制胃癌干细胞增殖并促进其凋亡。

2.4 抑制Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)信号通路

β-catenin被Wnt信号激活,在不同类型的信号转导中普遍存在。β-catenin在肿瘤生长中是必不可少的,靶向Wnt/β-catenin信号通路的治疗可以有效抑制肿瘤生长。

Zheng等^[24]采用3种胃癌细胞系SNU-1、SNU-5和AGS进行实验。体外实验表明姜黄素32 μmol/L能明显减弱肿瘤细胞活力,诱导肿瘤细胞凋亡,显著抑制Wnt3a、低密度脂蛋白受体相关蛋白6(LRP6)、phospho-LRP6、β-catenin、phospho-β-catenin、C-myc和生存蛋白(survivin)的水平。体内实验以胃腺癌细胞(AGS)建立小鼠异种移植瘤模型,治疗组ig姜黄素1 mg/kg每天给药1次,治疗后肿瘤体积显著减小、质量显著减少。

Zhang等^[14]研究发现姜黄素抑制SGC-7901细胞Shh信号通路中Shh、Gli1和Foxm1的表达,抑制Wnt信号通路中β-catenin的表达,在mRNA和蛋白上均有抑制作用,结果导致细胞迁移、侵袭和细胞骨架重塑能力下降。

2.5 活化caspase-3信号通路,调控Bax、Bcl-2蛋白半胱氨酸蛋白酶(caspase)家族的激活在细胞

凋亡过程中起着关键作用,被认为是引起凋亡的直接效应物。半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)是凋亡过程的主要效应分子,活化后可裂解DNA修复相关分子、凋亡抑制蛋白、细胞外基质蛋白和骨架蛋白等,促进细胞凋亡。Caspase-3活化标志着凋亡进入不可逆阶段^[25]。Bcl-2蛋白具有抑制细胞凋亡的作用,Bax蛋白具有促进细胞凋亡的作用,Bcl-2蛋白表达增加及Bax表达减少可能是胃癌发病中细胞凋亡受抑制的主要机制之一^[26]。研究发现姜黄素对人胃癌SGC-7901细胞、MGC-803细胞、BGC-823细胞的抑制增殖和促凋亡作用与激活Bax蛋白表达、抑制Bcl-2蛋白表达而活化Caspase-3的信号通路有关^[27-29]。

2.6 激活死亡受体、线粒体和内质网应激通路

线粒体通路、内质网应激通路和死亡受体通路是3条典型的细胞凋亡通路。有研究发现15、30、60 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素诱导SGC-7901细胞ATP敏感钾通道开放而导致线粒体膜电位(MMP)丢失,且呈剂量相关,诱导肿瘤细胞凋亡^[30]。姜黄素诱导人胃癌细胞的内质网应激和线粒体功能障碍,表现为上调CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)、JNK磷酸化、SERCA2ATP酶下调、细胞色素C释放、AGS和HT-29肿瘤细胞Bcl-2降低,线粒体膜电位降低^[31]。姜黄素也可以激活死亡受体通路诱导胃癌细胞凋亡。Moragoda等^[32]报道姜黄素可以诱导胃癌细胞中PARP、caspase-3的分裂和Bcl-xL水平的降低,还能刺激caspase-8的活性,从而启动细胞凋亡的Fas信号通路。

3 诱导胃癌细胞自噬

姜黄素可以诱导胃癌细胞SGC-7901和BGC-823自噬,其处理后的胃癌细胞中存在自噬体,且姜黄素可以调节胃肿瘤细胞的自噬相关蛋白^[12]。邓淑文等^[33]发现姜黄素40 $\mu\text{mol/L}$ 通过诱导自噬性凋亡抑制人胃癌细胞SGC-7901的生长,其机制与核转录因子- κB (NF- κB)、Beclin1及LC3蛋白的表达上调有关。

自噬流(autophagic flux)表示自噬过程,包括双层膜结构的自噬体形成,自噬体与溶酶体融合,形成自噬溶酶体并降解其内容物。龚永昌等^[11]研究发现姜黄素可能通过阻滞人胃癌细胞AGS自噬体降解,抑制AGS胃癌细胞的自噬流,促进AGS胃癌细胞的死亡。

4 抑制胃癌细胞侵袭、迁移

有大量研究证明姜黄素可以抑制胃癌细胞的

侵袭、迁移能力^[6, 10, 14, 34-36]。姜黄素可降低MKN-28胃癌细胞中Cdx2水平,从而降低细胞迁移和侵袭的能力^[6]。姜黄素通过抑制AGS细胞miRNA-21的表达而降低基质金属蛋白酶(MMP)-2和MMP-9的表达水平,从而抑制胃癌细胞侵袭、迁移^[35]。Zhang等^[14]报道姜黄素通过Gli1- β -catenin通路影响胃癌SGC-7901细胞的迁移、侵袭和细胞骨架重构。

5 调控基因表达

5.1 miRNA-21

研究显示miRNA-21在胃癌组织中高表达,姜黄素通过抑制AGS人胃癌细胞miRNA-21的表达来激活磷酸酯酶和张力蛋白同源基因(PTEN)的活性,抑制PI3K/Akt信号通路的活性^[35],进而抑制胃癌细胞的生物活性。

5.2 COX-2 mRNA

环氧化酶(COX)是花生四烯酸生物合成前列腺素的合成酶,多种肿瘤组织和癌前病变中环氧化酶-2(COX-2)表达均增加,其促进肿瘤生长的作用可能与前列腺素(PG)合成增加、抑制凋亡、促进新生血管生成以及增强肿瘤细胞的侵袭性和介导致癌原产生有关。实验证明姜黄素可能通过抑制COX-2 mRNA和COX-2蛋白的表达抑制胃腺癌细胞SGC-7901的增殖^[37]。

5.3 核干细胞因子(nucleostemin, NS)基因

NS基因是一种蛋白质核因子,是干细胞和肿瘤细胞通过G₂/S检验点的特异性调控因子^[38]。该基因在人类的数种肿瘤细胞中表达丰度很高,但在分化的成体组织中,该基因却不表达,NS基因能决定干细胞和肿瘤细胞的自我复制能力^[39]。研究显示姜黄素显著抑制胃癌SGC-7901细胞增殖,并促进凋亡,其发生可能与NS基因表达下降有关^[40]。

5.4 长链非编码RNA H19

长链非编码RNA H19直接抑制p53的激活,从而促进胃癌的进展。有研究表明姜黄素呈浓度相关地抑制SGC-7901细胞增殖,抑制H19表达,增强p53表达;异位表达H19可以逆转姜黄素诱导的增殖抑制和细胞凋亡,下调p53表达^[41]。

6 诱导活性氧(ROS)产生

ROS是氧或含氧的高反应活性分子的统称。ROS对癌细胞来说是一把双刃剑,在癌症的不同阶段起不同作用^[42]。ROS通过激活多种细胞信号通路促进癌细胞增殖和生长,但ROS的过度积累会导致细胞损伤和凋亡^[43]。

Tong等^[34]认为姜黄素的抗癌作用很大程度上

归因于其在癌细胞中高浓度的促氧化作用和ROS升高,高水平的ROS触发下游一系列细胞事件,包括线粒体和核DNA的氧化损伤。他们通过实验发现高浓度姜黄素($\geq 20 \mu\text{mol/L}$)升高ROS水平,引发线粒体损伤、DNA损伤和人胃癌细胞(hGCCs)凋亡,姜黄素诱导的hGCCs DNA去甲基化是由受损的DNA修复-p53-p21/GADD45A-cyclin/CDK-Rb/E2F-DNMT1轴介导的。

Liang等^[44]研究发现姜黄素 $20 \mu\text{mol/L}$ 诱导人胃癌BGC-823细胞ROS的产生,并通过ROS介导的ASK1-MKK4-JNK应激信号通路诱导细胞凋亡。抗氧化剂抑制ROS生成可显著抑制姜黄素介导的细胞凋亡。

7 抑制肿瘤血管的生成

肿瘤血管的生成影响肿瘤的生长和转移。血小板衍生因子(PDGF)是一种重要的促血管生成因子,通过和特异受体结合而促进血管内皮细胞增殖分化。PDGF在许多人和动物的肿瘤中都有过表达行为^[45]。研究发现姜黄素可以下调胃癌MGC-803细胞PDGFR- β 蛋白的表达来影响血管生成,从而抑制肿瘤生长^[46]。

血管内皮生长因子(VEGF)通过自分泌途径结合血管、淋巴内皮细胞表面受体和肿瘤细胞表面受体,促进血管生成和肿瘤细胞增殖。信号转导与转录激活因子3(STAT3)在胃癌中高表达,与肿瘤细胞分期、浸润深度、淋巴结转移、肿瘤分级密切相关。肿瘤细胞中STAT3、VEGF过表达可增加微血管密度,促进胃癌的进展。Wang等^[47]以BALB/C小鼠移植小鼠胃腺癌细胞系MFC为实验模型,研究姜黄素 20 、 40 、 $60 \mu\text{mol/L}$ 每天ig给药的抗肿瘤活性,结果表明姜黄素通过下调DEC1-HIF-1 α -STAT3-VEGF信号转导通路,从而抑制胃癌的增殖。

Huang等^[48]报道肿瘤来源的间充质干细胞(MSCs)在介导肿瘤血管生成中发挥重要作用,并探讨姜黄素在调节胃癌细胞来源的间充质干细胞(GC-MSCs)介导的血管生成中的作用。结果表明姜黄素可抑制GC-MSCs促血管生成作用,其机制可能是通过抑制NF- κ B/VEGF信号通路,消除了癌源性间充质干细胞驱动人脐静脉内皮细胞(HUVEC)形成管状、迁移和集落形成的能力。

8 抑制胃癌的淋巴管生成

高迁移率组盒1(HMGB1)与血管内皮生长因子D(VEGF-D)诱导的胃癌淋巴管生成和肿瘤转移有关,通过姜黄素 $50 \mu\text{mol/L}$ 对SGC-7901细胞株的

作用发现,姜黄素可能通过抑制HMGB1/VEGF-D信号通路来抑制胃癌的淋巴管生成^[49]。通过建立裸鼠胃癌异种移植瘤模型,观察姜黄素对胃癌体内淋巴管密度的影响,发现姜黄素(腹腔内注射,每天 80 、 160 mg/kg)可抑制胃癌淋巴结转移^[50]。

9 化疗增敏及逆转化疗耐药性

化疗是胃癌治疗的重要手段,但其毒性和化疗耐药性限制了其疗效。常用于胃癌化疗的药物包括5-氟尿嘧啶(5-Fu)、顺铂、阿霉素等,针对姜黄素化疗增敏及逆转化疗耐药的作用进行了大量研究。

9.1 对单一化疗药品的化疗增敏及逆转耐药

Firouzi等^[51]研究发现,姜黄素、阿霉素和其组合(Dox-Cur)处理均能显著降低AGS的活力、肿瘤球形形成、迁移和侵袭,Dox-Cur联合治疗的抗癌活性明显高于姜黄素和阿霉素单独治疗。Yu等^[52]研究阿霉素诱导SGC-7901细胞凋亡并激活NF- κ B,姜黄素联合化疗进一步诱导SGC-7901细胞凋亡,降低NF- κ B的活化,降低Bcl-2和Bcl-xL的表达,说明姜黄素对阿霉素有化疗增敏作用。

Kang等^[53]发现姜黄素通过下调NF- κ B信号通路逆转5-Fu抗药性,抑制胃癌细胞增殖并降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)信使RNA的表达水平,姜黄素与5-Fu联用对体外耐药癌细胞具有协同抑制生长和诱导强效凋亡作用。

研究发现姜黄素增强了顺铂对SGC-7901细胞的促凋亡作用,其作用可能是通过抑制p-Akt基因、Bcl-2蛋白表达,同时上调T-Akt和p53基因的表达来实现的^[54]。

姜黄素能逆转耐长春新碱(VCR)人胃癌细胞系SGC-7901/VCR的多药耐药,可能与耐药细胞中P-糖蛋白(P-gp)功能和表达的降低,以及促进caspase-3活化有关^[61]。

Yu等^[52]报道姜黄素可增强依托泊苷对SGC-7901人胃癌细胞的化疗作用,该作用与NF- κ B活化和NF- κ B调控基因产物的下调有关。

9.2 对联合化疗方案的化疗增敏及逆转耐药

5-Fu联合顺铂(DDP)方案(FP)化疗是胃癌化疗的常用疗法。研究表明姜黄素可增强FP化疗对MGC-803细胞的抗癌作用,其机制可能是通过caspase-3/caspase-8、Bcl-2和Bax信号通路促进细胞凋亡^[55]。

奥沙利铂联合5-Fu为基础的化疗(FOLFOX)方案,是胃肠道肿瘤的一种标准全身治疗方案。姜黄素可通过Bcl/Bax-caspase 8, caspase 9, caspase 3

通路诱导BGC-823胃癌细胞凋亡,在体内外研究显示与FOLFOX化疗方案有协同作用^[56]。

10 减少胃酸分泌

胃酸过多会促进胃癌的进展。胃酸分泌的诱导剂——胃泌素,已被证明是一种有价值的胃癌筛查标志物^[57]。姜黄素能减少胃癌模型小鼠胃泌素的分泌,显著抑制肿瘤生长,增加胃pH值,减少胃酸分泌,从而抑制胃癌的进展^[58]。

11 结语

胃癌是一种严重危害人类生命健康的恶性肿瘤,其发病率及病死率在全球恶性肿瘤中居于前列。中国是胃癌的高发地区,目前手术治疗及化疗是主要治疗方法,但疗效有限。姜黄素是一种安全性高的植物提取物,大量研究证明了姜黄素在体内外抗胃癌有确切的药理作用。

姜黄素抗胃癌药理作用机制主要包括抑制胃癌细胞增殖、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡及自噬、调控相关信号通路及基因表达、抑制细胞侵袭及迁移、诱导ROS产生、抑制肿瘤血管及淋巴管生成、化疗增敏及逆转化疗耐药、减少胃酸分泌等。目前的研究以姜黄素诱导胃癌细胞凋亡及其相关通路研究较为深入,如P53信号通路、PI3K/Akt/mTOR信号通路、caspase-3信号通路等。近年的相关研究以姜黄素调高胃癌细胞ROS水平介导胃癌细胞死亡及姜黄素的化疗增敏、逆转化疗耐药研究较为丰富,有进一步深入研究的潜力。

姜黄素通过多靶点、多机制、多通路发挥抗胃癌作用,对于胃癌的治疗具有极大的新药研发及应用潜力。但是目前的研究仍有一些不足,主要表现为2点:(1)细胞程序性死亡主要包括细胞凋亡、细胞自噬、细胞焦亡、程序性细胞坏死和铁死亡。目前姜黄素诱导胃癌细胞程序性死亡的研究集中于细胞凋亡和细胞自噬,对于其能否在胃癌中诱导细胞焦亡、细胞坏死和铁死亡的研究仍不清楚。这3种细胞程序性死亡方式为近年提出来的,也是抗肿瘤药物研究的热点和新的方向,尤其对于凋亡抵抗肿瘤具有巨大的研究潜力。近年来已有关于姜黄素在肝癌中诱导细胞焦亡^[59]的报道、姜黄素在前列腺癌^[60]和肺癌^[61]中诱导细胞坏死的报道,以及姜黄素在乳腺癌^[62]、肺癌^[63]中诱导铁死亡的报道。姜黄素能否在胃癌中诱导细胞焦亡、细胞坏死及铁死亡可以作为进一步研究其药理作用的重点方向。(2)尽管姜黄素有良好的抗肿瘤作用,但其水溶性极低(456 µg/L),且水溶液稳定性差,这就导致血

清和组织中姜黄素浓度不够高,因此生物利用度和临床疗效非常低^[64]。为解决这一问题,研究者们正在从姜黄素类似物和姜黄素纳米制剂着手,试图在保留姜黄素良好的抗肿瘤作用基础上解决其水溶性、生物利用度、稳定性等方面的不足。目前报道的抗胃癌的姜黄素类似物包括WZ35、EF24等,抗胃癌的姜黄素纳米制剂主要有纳米粒子、脂质纳米颗粒、聚合物胶束、纳米金棒等^[65]。姜黄素类似物和纳米制剂可能是促进姜黄素应用于胃癌治疗的一个突破口,具有广阔的应用前景和研究价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020全球癌症统计报告解读 [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2): 1-14.
Liu Z C, Li Z X, Zhang Y, et al. Interpretation on the report of global cancer statistics 2020 [J]. *J Multidisc Cancer Man (Elec Ver)*, 2021, 7(2): 1-14.
- [3] 骆恒芳, 潘成明, 冯凌思, 等. 金黄色葡萄球菌耐药的临床分析及姜黄素对其抑制效果分析 [J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(18): 2376-2377.
Luo H F, Pan C M, Feng L S, et al. Analysis on drug resistance of *Staphylococcus aureus* and inhibitory effects of curcumin [J]. *Lab Med Clin*, 2013, 10(18): 2376-2377.
- [4] Siriviriyakul P, Chingchit T, Klaikeaw N, et al. Effects of curcumin on oxidative stress, inflammation and apoptosis in L-arginine induced acute pancreatitis in mice [J]. *Heliyon*, 2019, 5(8): e2222.
- [5] 肖宝平, 陈露, 曾珺, 等. 姜黄素提高PC12细胞的抗氧化能力 [J]. *食品科学*, 2021, 42(1): 172-179.
Xiao B P, Chen L, Zeng J, et al. Curcumin enhances the antioxidant capacity of pheochromocytoma (PC12) cells [J]. *Food Sci*, 2021, 42(1): 172-179.
- [6] 杜汉承, 李振喜, 黄雅平, 等. 姜黄素对胃癌MKN-28细胞增殖、迁移的抑制及对miR-26b、Cyclin D1和Cdx2的影响 [J]. *河北医药*, 2020, 42(14): 2109-2112.
Du H C, Li Z X, Huang Y P, et al. Experimental study on the effects of curcumin on proliferation, migration and miR-26b, Cyclin D1, Cdx2 in gastric cancer MKN-28 cells [J]. *Hebei Med J*, 2020, 42(14): 2109-2112.
- [7] Goel A, Jhurani S, Aggarwal B B. Multi-targeted therapy by curcumin: how spicy is it? [J]. *Mol Nutr Food Res*,

- 2008, 52(9): 1010-1030.
- [8] Barati N, Momtazi Borojeni A A, Majeed M, et al. Potential therapeutic effects of curcumin in gastric cancer [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(3): 2317-2328.
- [9] Cai X Z, Wang J, Li X D, et al. Curcumin suppresses proliferation and invasion in human gastric cancer cells by down-regulation of PAK1 activity and cyclin D1 expression [J]. Cancer Biol Ther, 2009, 8(14): 1360-1368.
- [10] Sun C, Zhang S, Liu C, et al. Curcumin promoted miR-34a expression and suppressed proliferation of gastric cancer cells [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2019, 34(10): 634.
- [11] 龚永昌, 陈圣敏, 楚敏, 等. 姜黄素对人胃癌 AGS 细胞自噬流的作用 [J]. 中成药, 2018, 40(3): 699-702.
Gong Y C, Chen S M, Chu M, et al. Effect of curcumin on autophagic flux in human gastric cancer AGS cells [J]. Chin Tradit Pat Med, 2018, 40(3): 699-702.
- [12] Fu H B, Wang C M, Yang D J, et al. Curcumin regulates proliferation, autophagy, and apoptosis in gastric cancer cells by affecting PI3K and P53 signaling [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(6): 4634-4642.
- [13] 丁峰, 杨凤, 王巍, 等. 姜黄素诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(12): 2549-2552.
Ding F, Yang S, Wang W, et al. Mechanism of curcumin inducing apoptosis in human gastric cancer MGC-803 cells [J]. Chin J Gerontol, 2012, 32(12): 2549-2552.
- [14] Zhang X, Zhang C, Ren Z, et al. Curcumin affects gastric cancer cell migration, invasion and cytoskeletal remodeling through gli1-beta-catenin [J]. Cancer Man Res, 2020, 12: 3795-3806.
- [15] 周蕾, 俞岚, 于东红, 等. 姜黄素对人胃癌 BGC-823 细胞体外生长的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2012, 37(5): 509-511.
Zhou L, Yu L, Yu D H, et al. Effect of curcumin on the growth of gastric cancer cell BGC-823 *in vitro* [J]. J Bengbu Med Coll, 2012, 37(5): 509-511.
- [16] Li W, Zhou Y, Yang J, et al. Curcumin induces apoptotic cell death and protective autophagy in human gastric cancer cells [J]. Oncol Rep, 2017, 37(6): 3459-3466.
- [17] Braglia L, Zavatti M, Vinceti M, et al. Deregulated PTEN/PI3K/AKT/mTOR signaling in prostate cancer: Still a potential druggable target? [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2020, 1867(9): 118731.
- [18] Bagheri S K A, Pourbagheri-Sigaroodi A, Pirsalehi A, et al. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in gastric cancer; from oncogenic variations to the possibilities for pharmacologic interventions [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 898: 173983.
- [19] 刘东刚, 白春华, 张旭东. PI3K/AKT/MTOR 信号通路关键信号分子在胃癌组织中的表达及与临床特征的关系 [J]. 癌症进展, 2018, 16(12): 1506-1510.
Liu D G, Bai C H, Zhang X D, et al. Expression of key signaling molecules in PI3K/AKT/MTOR signaling pathway in gastric cancer tissues and the association with clinical manifestations [J]. Oncol Prog, 2018, 16(12): 1506-1510.
- [20] 孟玲玉, 朱开梅, 顾生玖, 等. 姜黄素对胃癌 MGC-803 细胞磷酸化-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶表达的影响 [J]. 广西医学, 2017, 39(5): 674-677.
Meng L Y, Zhu K M, Gu S J, et al. Effect of curcumin on protein expression of phosphorylase serine threonine kinase in gastric cancer MG-803 cells [J]. Guangxi Med J, 2017, 39(5): 674-677.
- [21] Guo Y, Du J, Kwiatkowski D J. Molecular dissection of AKT activation in lung cancer cell lines [J]. Mol Cancer Res, 2013, 11(3): 282-293.
- [22] 贺东黎. 姜黄素通过 Akt/FoxM1 信号通路调控胃癌干细胞增殖及凋亡 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(32): 4731-4737.
He D L. Curcumin effect on proliferation and apoptosis of gastric cancer stem cells via Akt/FoxM1 signaling pathway [J]. Chin J Tissue Engin Res, 2016, 20(32): 4731-4737.
- [23] 刘杰, 曹建国, 田莉, 等. Akt/FoxM1 在 VB-1 诱导的人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡中的作用 [J]. 肿瘤药学, 2012, 2(4): 275-278.
Liu J, Cao J G, Tian L, et al. Effects of Akt/FoxM1 signaling pathway on apoptosis of human cervical cancer HeLa cells [J]. Antitumor Pharm, 2012, 2(4): 275-278.
- [24] Zheng R, Deng Q, Liu Y, et al. Curcumin inhibits gastric carcinoma cell growth and induces apoptosis by suppressing the Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 163-171.
- [25] Mazumder S, Plesca D, Almasan A. Caspase-3 activation is a critical determinant of genotoxic stress-induced apoptosis [J]. Methods Mol Biol, 2008, 414: 13-21.
- [26] 伍冬梅, 李春鸣. Bcl-2、Bax 在胃癌及胃癌前病变中的表达与细胞凋亡的关系 [J]. 遵义医学院学报, 2014, 37(2): 201-203.
Wu D M, Li C M. Relationship between Bcl-2 and Bax expressions in gastric carcinoma and precancerous lesions and apoptosis [J]. J Zunyi Med Univ, 2014, 37(2): 201-203.
- [27] 陈立加, 黄景彬, 高卓维. 姜黄素抑制人胃癌细胞 SGC-7901 增殖及诱导凋亡作用研究 [J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(8): 1-4.
Chen L J, Huang J B, Gao Z W. Proliferation and

- apoptosis effects of curcumin on human gastric cancer cell line SGC-7901 [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2016, 38(8): 1-4.
- [28] 刘孝凤. 姜黄素对人胃癌 MGC803 的体外抑制作用 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(9): 618-621.
- Liu X F. Inhibition effect of Curcumin on proliferation of gastric cancer cells(MGC803) *in vitro* [J]. Chin J Integ Tradit West Med Digest, 2015, 23(9): 618-621.
- [29] 覃红斌, 高嗣法, 江莹, 等. 姜黄素抑制人胃癌 BGC-823 细胞生长并诱导其凋亡的机制研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(1): 23-25.
- Qin H B, Gao S F, Jiang Y, et al. Introduction of mechanism on human gastric cancer cell line BGC-823 growth and inducing apoptosis [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2012, 39(1): 23-25.
- [30] Liu X, Sun K, Song A, et al. Curcumin inhibits proliferation of gastric cancer cells by impairing ATP-sensitive potassium channel opening [J]. World J Surg Oncol, 2014, 12:3 89.
- [31] Cao A, Li Q, Yin P, et al. Curcumin induces apoptosis in human gastric carcinoma AGS cells and colon carcinoma HT-29 cells through mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress [J]. Apoptosis, 2013, 18 (11): 1391-1402.
- [32] Moragoda L, Jaszewski R, Majumdar A P. Curcumin induced modulation of cell cycle and apoptosis in gastric and colon cancer cells [J]. Anticancer Res, 2001, 21(2A): 873-878.
- [33] 邓淑文, 殷清华, 苏琦, 等. 姜黄素诱导人胃癌 SGC7901 细胞自噬性凋亡的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(31): 30-35.
- Deng S W, Yin Q H, Su Q, et al. Influence of autophagic apoptosis induced by curcumin on human gastric carcinoma SGC7901 cells [J]. China J Mod Med, 2012, 22(31): 30-35.
- [34] Tong R, Wu X, Liu Y, et al. Curcumin-induced DNA demethylation in human gastric cancer cells is mediated by the DNA-damage response pathway [J]. Oxid Med Cell Long, 2020, 2020: 2543504-2543513.
- [35] Liu W, Huang M, Zou Q, et al. Curcumin suppresses gastric cancer biological activity by regulation of miRNA-21: an *in vitro* study [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(12): 5820-5829.
- [36] 郑学芝, 刘晓霓, 孙卫, 等. 姜黄素抗人胃癌 SGC-7901 细胞侵袭和转移的作用 [J]. 中国药师, 2008(10): 1183-1184.
- Zheng X Z, Liu X N, Sun W, et al. Anti-invasion and anti-metastasis effect of curcumin on human gastric carcinoma SGC-7901 cells [J]. China Pharmacist, 2008 (10): 1183-1184.
- [37] 司宏, 徐艳艳. 姜黄素对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖及 COX-2 mRNA 和 COX-2 蛋白表达的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(12): 1089-1091.
- Si H, Xu Y Y. Effects of curcumin on the proliferation of gastric cancer cell line SGC-7901 and expressions of COX-2 mRNA and COX-2 protein [J]. Eval Anal Drug-Use Hosp China, 2010, 10(12): 1089-1091.
- [38] Tsai R Y, McKay R D. A nucleolar mechanism controlling cell proliferation in stem cells and cancer cells [J]. Genes Dev, 2002, 16(23): 2991-3003.
- [39] Liu S J, Cai Z W, Liu Y J, et al. Role of nucleostemin in growth regulation of gastric cancer, liver cancer and other malignancies [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(9): 1246-1249.
- [40] 郑学芝, 徐秋玲, 孙卫, 等. Nucleostemin 基因在姜黄素抑制胃癌 SGC-7901 细胞增殖中的意义 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2008(7): 19-20.
- Zheng X Z, Xu Q L, Sun W, et al. Significant of NS gene on curcumin inhibitory cell proliferation in gastric carcinoma SGC-7901 cells [J]. Chin J Birth Health Hered, 2008(7): 19-20.
- [41] Liu G, Xiang T, Wu Q, et al. Curcumin suppresses the proliferation of gastric cancer cells by downregulating H19 [J]. Oncol Lett, 2016, 12(6): 5156-5162.
- [42] Prasad S, Gupta S C, Tyagi A K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals [J]. Cancer Lett, 2017, 387: 95-105.
- [43] Liang X, Wang P, Yang C, et al. Galangin Inhibits gastric cancer growth through enhancing STAT3 mediated ROS production [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 646628.
- [44] Liang T, Zhang X, Xue W, et al. Curcumin induced human gastric cancer BGC-823 cells apoptosis by ROS-mediated ASK1-MKK4-JNK stress signaling pathway [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(9): 15754-15765.
- [45] 李荣辉, 王玉, 郑丽红, 等. 树舌多糖抑制胃癌 MGC-803 细胞增生及对 PDGFR- β 表达的影响 [J]. 医学研究杂志, 2009, 38(11): 52-54.
- Li R H, Wang Y, Zheng L H, et al. The effects of GAPs on inhibiting gastric cancer cell line MGC-803 proliferation and PDGFR- β expression [J]. J Med Res, 2009, 38(11): 52-54.
- [46] 李彦伟, 李荣辉, 于海娇, 等. 姜黄素对胃癌 MGC-803 细胞 PDGFR- β 蛋白表达的影响 [J]. 中国药物经济学, 2014, 9(10): 222-223.
- Li Y W, Li R H, Yu H J, et al. Effect of curcumin on expression of PDGFR- β protein in gastric cancer MGC-803 cells [J]. China J Pharm Econom, 2014, 9(10): 222-223.
- [47] Wang X, Wang Q, Lin H, et al. Anti-tumor bioactivities

- of curcumin on mice loaded with gastric carcinoma [J]. Food Funct, 2017, 8(9): 3319-3326.
- [48] Huang F, Yao Y, Wu J, et al. Curcumin inhibits gastric cancer-derived mesenchymal stem cells mediated angiogenesis by regulating NF- κ B/VEGF signaling [J]. Am J Trans Res, 2017, 9(12): 5538-5547.
- [49] Da W, Zhang J, Zhang R, et al. Curcumin inhibits the lymphangiogenesis of gastric cancer cells by inhibition of HMGB1/VEGF-D signaling [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2019, 33: 1681098848.
- [50] Da W, Zhu J, Wang L, et al. Curcumin suppresses lymphatic vessel density in an *in vivo* human gastric cancer model [J]. Tumour Biol, 2015, 36(7): 5215-5223.
- [51] Firouzi A F, Baghaeifar S, Taheri E, et al. Enhanced anticancer potency of doxorubicin in combination with curcumin in gastric adenocarcinoma [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2020, 34(6): e22486.
- [52] Yu L, Wu J, Dai N, et al. Curcumin reverses chemoresistance of human gastric cancer cells by downregulating the NF- κ B transcription factor [J]. Oncol Rep, 2011, 26(5): 1197.
- [53] Kang Y, Hu W, Bai E, et al. Curcumin sensitizes human gastric cancer cells to 5-fluorouracil through inhibition of the NF κ B survival-signaling pathway [J]. Onco Targ Ther, 2016, 9: 7373-7384.
- [54] 范双娜, 卢洁. 姜黄素与顺铂联合应用对胃癌 SGC-7901 的体外抑制作用 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(2): 135-139.
- Fan S N, Lu J. Inhibitory effect of curcumin combined with cisplatin on the proliferation of gastric cancer cells SGC-7901 *in vitro* [J]. Pract Pharm Clin Remed, 2016, 19(2): 135-139.
- [55] He B, Wei W, Liu J, et al. Synergistic anticancer effect of curcumin and chemotherapy regimen FP in human gastric cancer MGC-803 cells [J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 3387-3394.
- [56] Zhou X, Wang W, Li P, et al. Curcumin enhances the effects of 5-fluorouracil and oxaliplatin in inducing gastric cancer cell apoptosis both *in vitro* and *in vivo* [J]. Oncol Res, 2016, 23(1/2): 29.
- [57] Waldum H L, Sagatun L, Mjones P. Gastrin and gastric cancer [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8: 1.
- [58] Zhou S, Yao D, Guo L, et al. Curcumin suppresses gastric cancer by inhibiting gastrin-mediated acid secretion [J]. FEBS Open Bio, 2017, 7(8): 1078-1084.
- [59] Liang W, Gong Y, Li H, et al. Curcumin activates ROS signaling to promote pyroptosis in hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. In Vivo (Athens), 2021, 35(1): 249-257.
- [60] Lee Y, Park K, Lee S, et al. Curcumin targets both apoptosis and necroptosis in acidity-tolerant prostate carcinoma cells [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 1-14.
- [61] Li F, Chen X I, Xu B, et al. Curcumin induces p53-independent necrosis in H1299 cells via a mitochondria-associated pathway [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5): 7806-7814.
- [62] Li R, Zhang J, Zhou Y, et al. Transcriptome investigation and *in vitro* verification of curcumin-induced HO-1 as a feature of ferroptosis in breast cancer cells [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 3469840.
- [63] Tang X, Ding H, Liang M, et al. Curcumin induces ferroptosis in non-small-cell lung cancer via activating autophagy [J]. Thorac Cancer, 2021, 12(8): 1219-1230.
- [64] Jakubek M, Kejik Z, Kaplánek R, et al. Strategy for improved therapeutic efficiency of curcumin in the treatment of gastric cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109278.
- [65] 陈绪龙, 梁新丽, 刘欢, 等. 姜黄素自纳米乳分散后药物存在形式对肠吸收的影响 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4637-4645.
- chen X L, Liang X L, Liu H, et al. Effect of existing form of curcumin on intestinal absorption after Cur-SNEDDS dispersion [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(18): 4637-4645.

[责任编辑 李红珠]