

姜黄素单独及联合其他药物抗喉癌作用机制研究进展

邓婧涵¹, 胡元欣¹, 陈静¹, 侯尧¹, 裴蓉², 伍春莲^{1*}

(1. 西华师范大学 西南野生动植物资源保护教育部重点实验室, 四川 南充 637009;

2. 成都中医药大学 公共卫生学院, 成都 610075)

[摘要] 姜黄是一味传统中药,具有活血行气的功效。姜黄素是从植物姜黄的根茎中提取出的一种多酚类物质,具有抗肿瘤、抗氧化、抗菌和抗炎等多种药理作用。喉癌是一种常见的恶性肿瘤,近年来,其发病率不断上升,且5年生存率不断下降。因喉部所处位置特殊,研究人员正积极探索多样化的治疗方式,以喉部器官保存为主要目标。研究表明,姜黄素对喉癌的发展有抑制作用。姜黄素的药理作用众多,其研究价值大,但目前多数研究局限于体外实验,姜黄素的部分作用机制也尚未明确,姜黄素成为抗喉癌的临床中药制剂之路还很漫长。该文总结了姜黄素的理化性质和从植物中提取的方法,姜黄素在诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、诱导细胞保护性自噬、逆转细胞耐药性、抑制细胞迁移及侵袭和抑制肿瘤血管新生等方面抗喉癌的机制,姜黄素联合白藜芦醇,铂类化疗药物,3-甲基腺嘌呤,紫杉醇类药物和5-氟尿嘧啶等药物抗喉癌的作用机制;姜黄素、喉癌相关的生物信息学分析等方面的内容,以期对相关研究者明确姜黄素抗喉癌作用机制及重要靶点提供参考,为姜黄素的深入研究和应用提供思路。

[关键词] 姜黄素; 喉癌(LC); 抗肿瘤; 机制; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-0;R276.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)15-0235-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211596

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210602.1337.004.html>

[网络出版日期] 2021-06-03 9:47

Mechanism of Curcumin Alone and in Combination with Other Drugs Against Laryngeal Carcinoma: A Review

DENG Jing-han¹, HU Yuan-xin¹, CHEN Jing¹, HOU Yao¹, PEI Rong², WU Chun-lian^{1*}

(1. Key Laboratory of Southwest China Wildlife Resource Conservation of Ministry of Education,

China West Normal University, Nanchong 637009, China; 2. School of Public Health,

Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

[Abstract] Curcumae Longae Rhizoma is a traditional Chinese medicine with the efficacy of activating blood and moving Qi. Curcumin, a polyphenolic substance extracted from the rhizome of plant *Curcuma longa*, possesses multiple pharmacological activities like anti-tumor, anti-oxidation, anti-bacteria, and anti-inflammation. Laryngeal carcinoma (LC) is a common malignant tumor, whose incidence in recent years has been on the rise, and the 5-year survival rate has continuously decreased. Considering the specific location of larynx, researchers are actively exploring diverse treatment modalities for laryngeal organ preservation. Many studies have shown that curcumin has an inhibitory effect on the development of LC. By virtue of multiple pharmacological effects, curcumin deserves to be thoroughly explored. However, most of the current research is limited to *in vitro* exploration, and the partial mechanism of curcumin remains unclear, indicating that there is

[收稿日期] 20210417(013)

[基金项目] 教育部“春晖计划”合作科研项目(2018-131);西华师范大学基本科研项目(19B038);西华师范大学英才科研基金项目(17YC350)

[第一作者] 邓婧涵,在读硕士,从事中药抗肿瘤的相关研究,E-mail:1289038617@qq.com

[通信作者] 伍春莲,博士,教授,从事肿瘤细胞生物学的相关研究,E-mail:wcl_xj@163.com

still a long way to go before curcumin becomes a Chinese medicinal preparation for the clinical treatment of LC. This paper reviewed the physicochemical properties of curcumin and the methods for its extraction from plants, the efficacy of curcumin in inducing cell apoptosis and protective autophagy, reversing cell drug resistance, inhibiting cell proliferation, migration, and invasion and tumor angiogenesis, the action mechanism of curcumin in combination with resveratrol, platinum drugs, 3-methyladenine, taxols, and 5-fluorouracil against LC, as well as the bioinformatics analysis concerning curcumin and LC. This paper is expected to provide reference for relevant researchers to clarify the mechanism and important targets of curcumin against LC and promote its clinical application.

[**Keywords**] curcumin; laryngeal carcinoma (LC); anti-tumor; mechanism; research progress

《中华本草》中记载,传统中药姜黄“性温,归脾;破血行气;通经止痛”。姜黄素(curcumin)主要是从姜黄的根茎中提取的一种多酚类天然色素,因此常被用作着色剂和食品添加剂,但随着研究的深入,其药理作用也逐渐被发现^[1]。近年来,多种体外实验表明,姜黄素不仅具有抗肿瘤、抗氧化、抗菌和抗炎等多种作用^[2],对控制糖尿病和肥胖及改善大脑的功能也有一定的帮助^[3],且抗肿瘤时还表现出一定的靶向性^[4]。

喉部是人体中的“交通要道”,其上连口咽、下接气管,内有声带,因此喉部集吞咽、呼吸和发声功能于一身。喉癌是一种常见的肿瘤,在人头颈部恶性肿瘤中其致死率排名第6^[5];而在人头颈部呼吸道肿瘤中,喉癌的发病率排名第3^[6]。随着工业的发展、大气的污染及吸烟者的年轻化,喉癌的发病率逐年上升,5年生存率也从66%下降到63%^[7-8]。据估计,2018年全球20个国家和地区约有1 810万癌症新发病例和960万死亡病例,其中约有18万喉癌新发病例和10万喉癌死亡病例^[6]。喉癌的发生会影响喉部的正常功能,虽然手术治疗依旧是治疗喉癌最重要的手段,但是恶性肿瘤存在转移这一特性,单纯进行手术切除病灶是不够的,且喉癌患者手术治疗后还存在无法发声的风险,器官保存将是临床试验的主要终点^[8],因此研究者对放疗、生物免疫治疗和靶向治疗等治疗方法进行探索十分有必要。

众多研究表明中药抗肿瘤效果疗效显著,但目前市场上的抗肿瘤中药制剂种类少,远不能满足众多肿瘤患者的需要,因此研发新的中药制剂势在必行。近年来研究者们对姜黄素抗喉癌的作用进行了较多的研究,但目前还没有姜黄素抗喉癌机制的相关总结,本文通过分析国内外文献,系统地就姜黄素单独及联合其他药物抗喉癌的主要机制和相关生物信息学分析进行综述,以期明确姜黄素抗

喉癌的机制及后期相关研究提供参考。

1 姜黄素的理化性质及提取方法

姜黄素的分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$,常温下为橙黄色结晶性粉末,碱使其呈棕红色,熔点为 $183.0\text{ }^{\circ}\text{C}$,溶于冰乙酸和乙醇,不溶于水和乙醚,其结构式见图1。天然姜黄素来源于植物之中,提取的方法有很多,具体方法见表1。

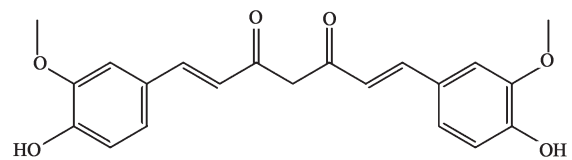


图1 姜黄素的结构式

Fig. 1 Structure formula of curcumin

2 姜黄素抗喉癌的作用机制

2.1 诱导细胞凋亡 半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)作为终末剪切酶,可切割细胞核和胞质内的某些功能蛋白和重要结构,从而导致细胞凋亡,但其诱导细胞凋亡的过程可被抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)阻断。姜黄素通过降低人喉癌AMC-HN-8细胞Bcl-2和磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)蛋白的表达、提高Caspase-3活性,上调微小RNA(miRNA)-15a来抑制喉癌细胞增殖、促进细胞凋亡^[17];姜黄素也可通过下调Bcl-2和上调促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)的表达来诱导喉癌Hep-2细胞的凋亡^[18]。

此外,姜黄素亦可通过诱导细胞凋亡的线粒体途径使线粒体的膜电位电势差降低、通透性增加,细胞色素C(Cyt C)表达上升,Cyt C与凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1)和Caspase-9前体结合形成凋亡复合体,结合后Caspase-9前体自我剪切而被活化,从而进一步切割激活Caspase-7前体和Caspase-3,导致Hep-2细胞的凋亡^[19]。

2.2 抑制细胞增殖 实验发现姜黄素呈时间和剂

表1 姜黄素的提取方法

Table 1 Extraction methods of curcumin

提取方法	最佳操作
乙醇萃取 ^[9]	萃取时间12 h, 搅拌速度30 r·min ⁻¹ , 料液比1:6, 萃取温度80 °C, 溶剂乙醇体积分数70%, 提取率为4.5%~12.9%
闪式提取 ^[10]	料液比1:8, 进行2次, 时间3 min
浸渍 ^[11]	100% 甲醇, 7 h, 常温, 提取率为9.3%
脉冲超声辅助 ^[12]	料液比1:200, 60% 2-氨基-2-甲基-1-丙醇(AMP), 83% 乙醇, 脉冲时间/间隔时间3:1, 10 min 照射时间, 提取率为0.95%
酶辅助 ^[12]	α -淀粉酶3%, pH 5.0, 培养时间5 h, 提取时间8 h, 提取率为3.9%; 糖化酶2%, pH 4.5, 培养时间5 h, 提取时间8 h, 提取率为4.1%
反向高效液相色谱 ^[14]	Knauer RP柱, 流动相水-乙腈6:4, 固定相100% 甲醇, 流速1.0 mL·min ⁻¹ , 温度40 °C, 时间4 h
微波辅助 ^[15]	乙醇72%, 功率10%, 提取时间7 min
高效液相色谱 ^[15]	苯基色谱柱, 流动相乙腈-甲醇-水体积比4:2:4, 流速1.0 mL·min ⁻¹ , 时间10.5 min, 检测波长360 nm
亚临界水萃取 ^[16]	萃取压力10 bar(1 bar=100 000 Pa), 萃取温度140 °C, 粒径0.71 mm, 停留时间14 min, 提取率为3.8%

量依赖性抑制喉癌细胞的增殖^[20-21]。姜黄素处理喉癌 TU212 细胞和 AMC-HN-8 细胞后, G₁ 期细胞的比例显著升高, 同时 S 期细胞的比例降低并且呈剂量依赖性^[22]。HU 等^[23]用不同浓度姜黄素处理 Hep-2 细胞后, 其 G₂/M 期细胞的比例均显著升高, 同时 G₁ 期细胞的比例下降且呈剂量依赖性。因此, 姜黄素可以将不同类型喉癌细胞的细胞周期阻滞在 G₁/S 期或者 G₂/M 期, 抑制肿瘤细胞增殖。

2.3 诱导细胞的保护性自噬 在肿瘤细胞中, 诱导细胞自噬可以杀死部分肿瘤细胞, 但细胞自噬也可能是对放化疗等不利条件做出的应激反应, 导致细胞耐药, 从而促进肿瘤细胞的存活, 这种自噬方式被称为保护性自噬, 此时抑制细胞自噬能促进肿瘤细胞的凋亡^[24-25]。

3-甲基腺嘌呤(3-MA)是一种自噬抑制剂, 能够选择性抑制 PI3K 的活性, 导致肿瘤细胞的死亡, 同时也能抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭。姜黄素单独处理 Hep-2 细胞时, 细胞内作为自噬标志的酸性自噬泡的数量增加, 同时细胞内的自噬标志蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3) II 和自噬关键分子酵母自噬相关基因 6 同系物(Beclin1)的表达呈剂量依赖性增加; 而姜黄素联合 3-MA 处理后, 细胞内的酸性自噬泡数量降低, 细胞凋亡被增强, 同时 Bcl-2 蛋白的表达下降, Bax 蛋白的表达增加。表明姜黄素能够诱导 Hep-2 细胞的保护性自噬, 与 3-MA 联合使用时则能抑制肿瘤细胞的保护性自噬并诱导肿瘤细胞的凋亡^[26-27]。

2.4 逆转细胞耐药性 放化疗是治疗喉癌的主要手段之一, 但患者对放化疗会产生耐药性, 这也是部分喉癌患者不能根本性治愈的一个原因^[28]。因

此, 放化疗增敏是治疗喉癌的一个关键。

姜黄素可缓解喉癌细胞化疗时产生的耐药性^[22]。DENG 等^[29]对原发性人喉癌放射抗拒细胞(Hep-2max 细胞)和 Hep-2 细胞的研究发现, 辐射可导致核转录因子- κ B(NF- κ B)抑制蛋白激酶(IKK)的调节亚基 IKK γ 的表达上调和 NF- κ B 的激活, 而姜黄素可以降低 IKK γ 的表达, 抑制两种细胞 NF- κ B 中 p65 的磷酸化, 显著降低放射诱导的 NF- κ B 的活性; IKK γ 沉默可降低放射诱导的 p65 的磷酸化, IKK γ 过表达则增强放射诱导的 p65 的磷酸化。姜黄素可通过抑制 IKK γ 和 NF- κ B 的表达来逆转喉癌细胞对辐射的敏感性。

此外, 跨膜糖蛋白 P-糖蛋白(P-gp)在化疗时, 能够结合细胞内的药物分子, 同时水解三磷酸腺苷(ATP), 利用释放的能量将药物分子送出细胞, 从而导致肿瘤细胞的耐药性, 而姜黄素能通过降低 P-gp 的表达逆转细胞的耐药性^[30]。CD133⁺是喉癌肿瘤干细胞的特异性表面标志物, 其存在也是喉癌细胞化疗耐药的原因之一^[31]。顺铂化疗时, Hep-2 细胞的 CD133⁺会富集在一起, 导致细胞的耐药性, 姜黄素与顺铂联合用药可大幅度降低 CD133⁺的数量, 并且抑制 CD133⁺的富集^[32]。因此, 姜黄素可通过降低 P-gp 的表达和 CD133⁺的数量实现化疗增敏的临床作用。

2.5 抑制细胞迁移、侵袭 miRNA 是一类单链的非编码 RNA 序列, 在多种肿瘤组织内下调, 可抑制肿瘤细胞的迁移, 是诊断、筛查肿瘤及肿瘤预后的生物标志物^[33]。miRNA-145 在喉癌组织和细胞中的表达显著下降, 但姜黄素可呈剂量依赖性上调 miRNA-145, 抑制 TU212 细胞和 AMC-HN-8 细胞的

迁移和侵袭^[20]。

局部黏着斑激酶(FAK)是一种酪氨酸蛋白激酶,在高转移性肿瘤细胞中过表达。基质金属蛋白酶-2(MMP-2)属于基质金属蛋白酶类,可降解细胞外基质,从而促进细胞迁移、侵袭。姜黄素处理Hep-2细胞后,MMP-2的表达、整合素受体和FAK的活性和表达几乎下调到本底水平,姜黄素停用后,又恢复到高表达水平,表明姜黄素可通过降低MMP-2和FAK的表达抑制喉癌迁移和侵袭^[34]。

2.6 抑制肿瘤血管新生 当实体肿瘤组织直径超过2 mm时,肿瘤细胞为避免缺氧缺血导致细胞坏死,通常会诱导血管新生,有时血管的生成可不依赖于内皮细胞,称为血管生成拟态。因此,抑制肿瘤细胞的血管新生也是治疗肿瘤的一条重要途径。

姜黄素浓度为1~10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,95%以上的Hep-2细胞可保持活性状态,用该浓度范围内的姜黄素处理生长在3D基质中的Hep-2细胞时,能降低细胞膜上与细胞因子受体偶联的Janus酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)蛋白的活性,抑制磷酸信号转导及转录激活因子3(STAT3)蛋白的产生,显著抑制肿瘤细胞内管道的生成,而且使用AG490(JAK2的选择性抑制剂)时,磷酸化STAT3(p-STAT3)可以被完全抑制^[35]。简言之,姜黄素可以通过JAK/STAT途径抑制肿瘤血管的新生。综上所述,姜黄素可以通过不同机制诱导喉癌细胞的凋亡、抑制细胞增殖、诱导细胞的保护性自噬、逆转细胞耐药性、抑制细胞迁移及侵袭和抑制肿瘤新生血管生成,具体机制见图2。

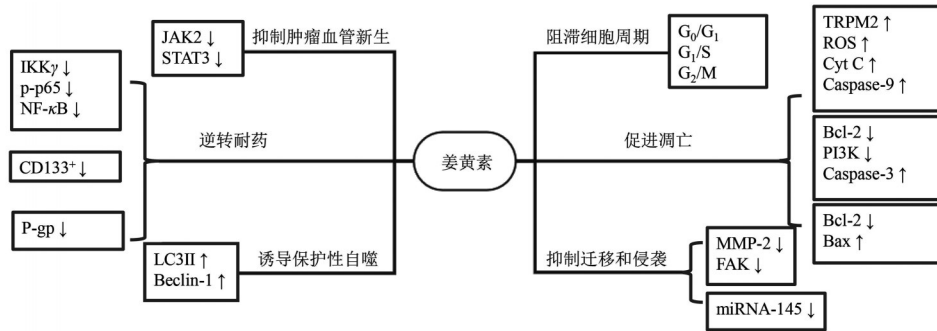


图2 姜黄素抗喉癌的分子机制

Fig. 2 Molecular mechanism of curcumin against laryngeal carcinoma

3 姜黄素联合其他药物抗喉癌的作用机制

3.1 姜黄素与白藜芦醇 白藜芦醇是一种多酚类物质,能抑制多种肿瘤细胞的生长,并且不良反应微小^[36]。姜黄素与白藜芦醇联合组相对于单独用药组,诱导Hep-2细胞凋亡和抑制细胞增殖的效果更显著,主要体现在联合作用组上调Bax的表达和下调Bcl-2的表达的效果更好,且p65表达下调而Caspase-3表达上调^[21,37]。因此,姜黄素和白藜芦醇联合作用诱导喉癌Hep-2细胞凋亡的机制可能是阻断NF- κ B信号通路,上调Caspase-3的表达,从而激活Cyt C/Caspase-3途径。

3.2 姜黄素与铂类化疗药物 铂类药物卡铂和顺铂是临床治疗恶性肿瘤的常见化疗药物,作用效果类似,可广泛用于多种肿瘤。顺铂可通过导致细胞产生过量的活性氧(ROS)和Ca²⁺内流,导致喉癌细胞的死亡,但肿瘤细胞对顺铂会产生耐药性^[38]。

姜黄素联合顺铂与单纯使用顺铂相比,Hep-2细胞脂质过氧化和细胞内线粒体氧化应激均提高,且顺铂诱导的细胞凋亡增强,Ca²⁺内流加强,Ca²⁺内

流通道瞬时受体电位M2(TRPM2)表达和电流密度也增加,TRPM2的激活,导致顺铂诱导的Hep-2细胞线粒体ROS增加和细胞死亡水平进一步增强^[4,32]。同时,CD133⁺的富集被抑制,增强细胞对顺铂的敏感性,更加显著地抑制其体外迁移和增殖^[39]。

用等毒浓度姜黄素处理Hep-2细胞和卡铂耐药的喉癌7T细胞后,两种细胞中会积累等量的姜黄素,形成相近的ROS数量,脂质和DNA损伤水平及细胞凋亡水平;用等浓度姜黄素处理Hep-2细胞和7T细胞时,7T细胞内上述各种水平均低于Hep-2细胞^[40]。因此,姜黄素可通过增强Ca²⁺内流、增加ROS和抑制CD133⁺的富集强化铂类化疗药物对喉癌细胞的治疗作用。

3.3 姜黄素与3-MA 单独使用自噬抑制剂3-MA处理Hep-2细胞时,细胞凋亡现象不明显;但3-MA与姜黄素联合用药后,细胞内酸性自噬泡的比例下降,细胞自噬被抑制;Bcl-2下调,Bax上调,细胞凋亡显著增强^[24]。此外,姜黄素联合3-MA可提高姜

黄素抑制 Hep-2 细胞增殖的能力,并具有化疗增敏的作用^[27,41]。因此,姜黄素与 3-MA 联用时通过抑制肿瘤细胞的保护性自噬来增强凋亡,强化 3-MA 的化疗效果。

3.4 姜黄素与紫杉醇类 姜黄素与紫杉醇联用对 Hep-2 细胞抑制作用增强,紫杉醇呈剂量依赖性增强联合用药的抑制效果,且姜黄素本身的毒性极小,在与紫杉醇联用后,其毒性进一步降低^[42]。多烯紫杉醇又叫多西紫杉醇,是一种半合成的紫杉醇类药物,能够在细胞周期中促进微管聚合、抑制微管解聚,从而抑制肿瘤细胞的增殖。姜黄素与多烯紫杉醇联用后,对 Hep-2 细胞增殖的抑制作用和促进其凋亡的作用明显高于二者单独作用,且联合作用组 P-gp 的表达降低,能有效降低细胞的耐药性^[30]。因此,姜黄素与紫杉醇类药物联用能降低姜黄素的毒性、抑制增殖、促进凋亡、逆转细胞的耐药性。

3.5 姜黄素与 5-氟尿嘧啶 5-氟尿嘧啶(5-FU)是一种能通过抑制脱氧胸苷酸合成酶,抑制核苷酸从头合成的嘧啶类似物;5-FU 可上调 Caspase-3 的表达,诱导 Hep-2 细胞的凋亡^[43]。单独使用 5-FU,细胞周期被阻滞在 G₀/G₁ 期,单独使用姜黄素细胞周期被阻滞在 G₂/M 期,二者联合使用细胞周期阻滞在 G₂/M 期并显著促进细胞凋亡^[44-45]。因此,姜黄素与 5-FU 可通过诱导细胞凋亡和阻滞细胞周期来治疗喉癌。

以上研究表明姜黄素可作用于 JAK/STAT3, NF- κ B, PI3K/蛋白激酶 B(Akt)和通过黏着斑 FAK 由整联蛋白介导的信号通路等途径,抑制喉癌细胞的凋亡、增殖、逆转细胞耐药性、抑制细胞迁移及侵袭和抑制肿瘤新生血管生成。

4 姜黄素与喉癌的生物信息学分析

随着计算机及网络技术的发展,生物信息学也逐渐兴起,对网络上众多数据库的大量原始数据进行分析,提取有用信息,用于在分子水平上理解生物生化进程成为现下的一个研究热点。虽然目前还没有姜黄素抗喉癌相关的生物信息学研究报道,但姜黄素和喉癌各自均有生物信息学分析的文献报道,这有利于预测并验证姜黄素抗喉癌的潜在作用机制。

WANG 等^[46]通过构建可透过细胞的可点击姜黄素探针找到了 197 个姜黄素可能作用于结肠癌的靶点,随后的基因本体(GO)功能富集分析表明姜黄素靶点参与包括代谢、调节和对刺激的反应在内的

多种生物学进程,以及姜黄素主要通过真核细胞起始因子 2(eIF2), eIF4/p70S6K, 雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号途径和线粒体功能障碍发挥抗肿瘤的作用。陈维^[47]对姜黄素抗肝癌的靶点进行 GO 和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析发现,姜黄素主要通过作用于丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 PI3K/Akt 信号通路等途径,影响肝癌细胞的蛋白激酶活化、受体的活化和结合、转录因子的活化和生物结合,从而抑制肝癌增殖和迁移、促进凋亡和影响代谢。

CHEN 等^[48]综合高通量基因表达(GEO)和癌症和肿瘤基因图谱(TCGA)数据库找到喉鳞状细胞癌发病相关的 10 个基因:AURKA, KIF2C, AURKB, CDC45, TYMS, NDC80, EXO1, UBE2T, ITGA3 和 RAD51AP1,这些基因与肿瘤的增殖、迁移和侵袭有关且均在喉癌细胞中上调。LI 等^[49]对同源异型盒基因家族中的 HOXA10, HOXA11 和 HOXA13 这 3 个基因的基因集富集分析(GSEA)分析表明,喉鳞状细胞癌中这些基因上调,这些基因与 Wnt 信号通路,细胞周期, DNA 复制和错配修复有关。

这些分析结果暗示姜黄素可能通过相似的途径作用于喉癌细胞。利用网络药理学研究姜黄素抗喉癌的作用机制时,除了收集数据库中和预测的靶点外,还要收集最新的文章中涉及的靶点。综合收集的靶点和信号通路用于生物信息学分析,能更好地预测姜黄素作用于喉癌的分子途径,快速找到相应治疗方法。

5 展望

姜黄素的作用十分广泛,不仅具有抗菌、抗炎和抗氧化的作用,还具有本文所述的抗喉癌作用外的抗肝癌、抗乳腺癌、抗结肠癌、抗食管癌、抗宫颈癌和抗甲状腺癌等抗多种肿瘤的作用^[50-55],对正常细胞不良反应低,且姜黄素还能与其他药物共同作用于肿瘤细胞,增强药效。

近年来姜黄素治疗喉癌的研究有见报道,但尚未明确的地方仍较多,例如细胞自噬方面的研究过少,机制不清楚;由于姜黄素溶于冰乙酸和乙醇,不溶于水和乙醚,在将姜黄素用于体内实验时,需要考虑机体吸收能力;姜黄素能促进喉癌细胞的保护性自噬,因此在利用姜黄素时要注意添加自噬抑制剂,降低喉癌细胞的保护性自噬,否则可能会影响药效;姜黄素作用于喉癌肿瘤干细胞的其他作用机制及能否发现靶向作用更好的姜黄素衍生物;大部

分的研究还停留在体外实验,体内实验较少。姜黄素的药理作用众多,暗示其具有极大的研究价值,期望随后的研究者可以丰富实验数据,继续探索姜黄素抗喉癌的各种机制,以便尽快将姜黄素应用于临床。

[参考文献]

- [1] LESTARI M L, INDRAYANTO G. Curcumin [J]. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2014, 39: 113-204.
- [2] PESCOSOLIDO N, GIANNOTTI R, PLATEROTI A M, et al. Curcumin: therapeutical potential in ophthalmology[J]. Planta Med, 2014, 80(4):249-254.
- [3] TSUDA T. Curcumin as a functional food-derived factor: degradation products, metabolites, bioactivity, and future perspectives[J]. Food Funct, 2018, 9(2): 705-714.
- [4] GÖKÇEKÜTÜK S, GÖKÇE G, KÜTÜK M, et al. Curcumin enhances cisplatin-induced human laryngeal squamous cancer cell death through activation of TRPM2 channel and mitochondrial oxidative stress [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):17784.
- [5] GILBERT K, DALLEY R W, MARONIAN N, et al. Staging of laryngeal cancer using 64-channel multidetector row CT: comparison of standard neck CT with dedicated breath-maneuver laryngeal CT [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31:251-256.
- [6] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [7] MOUW K W, SOLANKI A A, STENSON K M, et al. Performance and quality of life outcomes for T4 laryngeal cancer patients treated with induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy [J]. Oral Oncol, 2012, 48:1025-1030.
- [8] STEUER C E, EL-DEIRY M, PARKS J R, et al. An update on larynx cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):31-50.
- [9] PAULUCCI V P, COUTO R O, TEIXEIRA C C C, et al. Optimization of the extraction of curcumin from *Curcuma longa* rhizomes [J]. Braz J Pharmacogn, 2013, 23:94-100.
- [10] 冯素香, 李晓玉, 白燕, 等. 回流提取法与闪式提取法提取姜黄中姜黄素的工艺对比研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2):348-350.
- [11] LEE K J, MA J Y, KIM Y S, et al. High purity extraction and simultaneous high-performance liquid chromatography analysis of curcuminoids in turmeric [J]. Appl Biol. Chem, 2012, 55:61-65.
- [12] LI M, NGADI M O, MA Y. Optimisation of pulsed ultrasonic and microwave-assisted extraction for curcuminoids by response surface methodology and kinetic study[J]. Food Chem, 2014, 165:29-34.
- [13] KURMUDLE N, KAGLIWAL L D, BANKAR S B, et al. Enzyme-assisted extraction for enhanced yields of turmeric oleoresin and its constituents [J]. Food Biosci, 2013, 3:36-51.
- [14] LEE K J, KIM Y S, JUNG P M, et al. Optimization of the conditions for the analysis of curcumin and a related compound in *Curcuma longa* with mobile-phase composition and column temperature via RP-HPLC[J]. Asian J Chem, 2013, 25:6306-6310.
- [15] ALI I, HAQUE A, SALEEM K. Separation and identification of curcuminoids in turmeric powder by HPLC using phenyl column[J]. Anal Methods, 2014, 6:2526-2536.
- [16] VALIZADEH KIAMAHALLEH M, NAJAFPOUR-DARZI G, RAHIMNEJAD M, et al. High performance curcumin subcritical water extraction from turmeric (*Curcuma longa* L.) [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016, 1022:191-198.
- [17] MOU S, ZHOU Z, HE Y, et al. Curcumin inhibits cell proliferation and promotes apoptosis of laryngeal cancer cells through Bcl-2 and PI3K/Akt, and by upregulating miR-15a [J]. Oncol Lett, 2017 14(4): 4937-4942.
- [18] 张立, 刘剑凯, 孙吉凤, 等. 姜黄素对喉癌 Hep-2 细胞增殖及 Bcl-2、Bax 基因表达的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(7):1053-1055.
- [19] 唐振刚. 姜黄素诱导喉癌 Hep2 细胞凋亡的作用机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [20] 范勇, 周晓红, 张瑜. 姜黄素对喉癌细胞的 KAI1/CD82 表达、增殖、侵袭、转移的影响研究 [J]. 现代医药卫生, 2019, 35(1):25-27.
- [21] 周华群, 张立庆, 徐朝琪, 等. 姜黄素联合白藜芦醇抑制人头颈部肿瘤细胞系增殖的机制研究 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2017, 31(2):67-72.
- [22] 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, 1: 3521-3531.
- [23] 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):50747-50760.
- [24] MOORS T E, HOOZEMANS J J, INGRASSIA A, et al. Therapeutic potential of autophagy-enhancing agents in Parkinson's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1):11.
- [25] RUSSO M, RUSSO G L. Autophagy inducers in cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 153:51-61.
- [26] WAN B L, YAN T T, ZHANG Y J, et al. The role of autophagy in the curcumin induced proliferation in human laryngeal cancer Hep2 cell [J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 31(10):785-788.
- [27] 闫婷婷. 自噬在姜黄素诱导的喉癌 Hep-2 细胞增殖抑制中的作用[D]. 郑州:郑州大学, 2017.
- [28] WU H, LI J, CHEN J, et al. Highlight article: efficacy of radiation exposure in laryngeal squamous cell carcinoma is mediated by the LAMP3/LAMC2/tenascin-C pathway [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(13):1070-1080.
- [29] DENG X Z, GENG S S, LUO M, et al. Curcumin potentiates laryngeal squamous carcinoma radiosensitivity via NF- κ B inhibition by suppressing IKK γ expression [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2020, 9:1-9.
- [30] 彭莎. 姜黄素对 Hep-2 细胞化疗增敏作用[D]. 衡阳:南华大学, 2017.
- [31] YANG J P, LIU Y, ZHONG W, et al. Chemoresistance of CD133⁺ cancer stem cells in laryngeal carcinoma [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124:1055-1060.
- [32] ZHANG H J, YU T Y, WEN L J, et al. Curcumin enhances the effectiveness of cisplatin by suppressing CD133⁺ cancer stem cells in laryngeal carcinoma treatment [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(5):1317-1321.
- [33] XU W X, LIU Z, DENG F, et al. MiR-145: a potential biomarker of cancer migration and invasion [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(11):6739-6753.
- [34] MITRA A, CHAKRABARTI J, BANERJI A, et al. Curcumin, a potential inhibitor of MMP-2 in human laryngeal squamous carcinoma cells HEp2 [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2006, 25(4):679-690.
- [35] HU A, HUANG J J, JIN X J, et al. Curcumin suppresses invasiveness and vasculogenic mimicry of squamous cell carcinoma of the larynx through the inhibition of JAK-2/STAT-3 signaling pathway [J]. *Am J Cancer Res*, 2014, 5(1):278-288.
- [36] RAUF A, IMRAN M, BUTT M S, et al. Resveratrol as an anti-cancer agent: review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(9):1428-1447.
- [37] 周俐达. 姜黄素联合白藜芦醇诱导人喉癌细胞 Hep-2 凋亡的机制研究[D]. 锦州:锦州医科大学, 2018.
- [38] XIE Q, XU Y, GAO W, et al. TAT-fused IP3R-derived peptide enhances cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells by increasing ER Ca²⁺ release [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2):809-817.
- [39] 张赫佳. 姜黄素对喉癌 Hep-2 细胞的化疗增敏作用及机制研究[D]. 长春:吉林大学, 2014.
- [40] RAK S, CIMBORA-ZOVKO T, GAJSKI G, et al. Carboplatin resistant human laryngeal carcinoma cells are cross resistant to curcumin due to reduced curcumin accumulation [J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(2):523-532.
- [41] DAI L B, YU Q, ZHOU S H, et al. Effect of combination of curcumin and GLUT-1 AS-ODN on radiosensitivity of laryngeal carcinoma through regulating autophagy [J]. *Head Neck*, 2020, 42(9):2287-2297.
- [42] 曹彦洋. 姜黄素对人喉癌 Hep-2 细胞放疗敏感性的实验研究[D]. 洛阳:河南科技大学, 2013.
- [43] D MASLOUB S M, ELMALAHY M H, SABRY D, et al. Comparative evaluation of PLGA nanoparticle delivery system for 5-fluorouracil and curcumin on squamous cell carcinoma [J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 64:1-10.
- [44] WANG D, YU D, LIU X, et al. Targeting laryngeal cancer cells with 5-fluorouracil and curcumin using mesoporous silica nanoparticles [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, doi:10.1177/1533033820962114.
- [45] 王桂林. 介孔二氧化硅纳米载体介导氟尿嘧啶/姜黄素对喉癌细胞发挥协同抗肿瘤作用的体内外研究[D]. 长春:吉林大学, 2020.
- [46] WANG J, ZHANG J, ZHANG C J, et al. In situ proteomic profiling of curcumin targets in HCT116 colon cancer cell line [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:22146.
- [47] 陈维. 基于生物信息学的肝癌 SPAG5 基因表达分析及姜黄素抑制肝癌靶点研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2020.
- [48] CHEN W, LIAO L, LAI H, et al. Identification of core biomarkers associated with pathogenesis and prognostic outcomes of laryngeal squamous-cell cancer using bioinformatics analysis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(5):1397-1408.
- [49] LI J, YE M, ZHOU C. Expression profile and prognostic values of HOXA family members in laryngeal squamous cell cancer [J]. *Front Oncol*, 2020,

- 10:368.
- [50] 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.
- [51] HU C, LI M, GUO T, et al. Anti-metastasis activity of curcumin against breast cancer via the inhibition of stem cell-like properties and EMT[J]. *Phytomedicine*, 2019,58:152740.
- [52] JIANG X, LI S, QIU X, et al. Curcumin inhibits cell viability and increases apoptosis of SW620 human colon adenocarcinoma cells via the caudal type homeobox-2 (CDX2)/Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Med Sci Monit*,2019,25:7451-7458.
- [53] ZHANG L, CHENG X, XU S, et al. Curcumin induces endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells via disruption of intracellular calcium homeostasis [J]. *Medicine*,2018,97(24):e11095.
- [54] GHASEMI F, SHAFIEE M, BANIKAZEMI Z, et al. Curcumin inhibits NF- κ B and Wnt/ β -catenin pathways in cervical cancer cells[J]. *Pathol Res Pract*,2019,215(10):152556.
- [55] PIVARI F, MINGIONE A, BRASACCHIO C, et al. Curcumin and type 2 diabetes mellitus: prevention and treatment[J]. *Nutrients*,2019,11(8):1837.
- [责任编辑 王鑫]