

姜黄素治疗骨肉瘤的研究进展

滕飞¹, 孙重霄¹, 陈毅¹, 杨傲¹, 张世峰^{1,2}, 耿彬^{1,2}, 夏亚一^{1,2*}

(1. 兰州大学第二临床医学院, 兰州 730030;

2. 兰州大学第二医院, 兰州 730030)

[摘要] 骨肉瘤(OS)是一种最常见的原发性恶性骨肿瘤,起源于间叶组织,具有恶性程度高、侵袭性强、易早期转移、复发率高等特点,临床表现为疼痛、局部肿块、活动受限及病理性骨折,主要发病人群是儿童、青少年和老年人,严重危害患者的身心健康和生活质量。OS目前的治疗方法以手术和放化疗及二者联合应用为主,虽然治疗效果较之前已有提升,但仍然会出现肿瘤复发、转移和多药耐药等情况,治疗效果尤其是对于转移性OS患者总体生存率的提高仍未令人满意,寻找到行之有效的治疗方法是临床医生和科研工作者研究的热点。近年来,姜黄素治疗OS的作用机制受到了越来越多的关注。姜黄素是一种天然色素,主要从多种植物如姜黄、郁金、莪术等的根茎或块根中提取得到,具有多种药理作用。学者们深入研究后发现,姜黄素对肿瘤细胞具有抑制增殖、诱导凋亡、逆转多药耐药等作用,但也发现其具有水溶性差、生物利用度低等特点,限制了其在临床中的应用。该文主要对姜黄素在OS治疗中的作用机制、存在的问题、新的治疗方法及未来的研究方向进行论述,以为广大的科研工作者提供新的研究思路,也为其在今后的开发利用提供一定的参考。

[关键词] 姜黄素; 骨肉瘤; 治疗; 研究进展; 综述

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5;R738.1;R932 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)06-0275-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.202201726

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220719.1809.011.html>

[网络出版日期] 2022-07-20 14:14:19

Curcumin in Treatment of Osteosarcoma: A Review

TENG Fei¹, SUN Chongxiao¹, CHEN Yi¹, YANG Ao¹, ZHANG Shifeng^{1,2}, GENG Bin^{1,2}, XIA Yayi^{1,2*}

(1. *The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China;*

2. *Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China*)

[Abstract] Osteosarcoma (OS) is the most common primary malignant bone tumor originating from mesenchymal stem cells, which features high degree of malignancy, strong invasiveness, easy early metastasis, and high recurrence rate. The clinical manifestations of OS are pain, local mass, limited movement, and pathological fracture. OS mainly occurs in children, adolescents, and the elderly, seriously threatening physical and mental health of patients, as well as their quality of life. The currently available therapies for OS are surgery, chemoradiotherapy, and the combination of the two. Although the therapeutic effect has been improved, tumor recurrence and metastasis and multidrug resistance still occur. Thus, the therapeutic effect is not satisfactory, especially in improving the overall survival rate of patients with metastatic OS. As a result, clinicians and researchers have been making efforts to find an effective therapy. In recent years, the mechanism of curcumin (CUR) against OS has attracted wide attention. CUR, a pigment extracted from the rhizomes or

[收稿日期] 2022-04-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81874017,81960403);兰州市科技计划项目(2021-RC-102);兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目(CY2017-ZD02,CY2021-MS-A07)

[第一作者] 滕飞,博士,从事骨关节疾病的相关研究,E-mail: 592178806@qq.com

[通信作者] *夏亚一,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事骨关节疾病的相关研究,E-mail: xiayy@lzu.edu.cn

tubers of many plants, such as *Curcuma longa*, *C. rchenyujin*, and *C. phaeocaulis*, has a variety of pharmacological effects. Scholars have found that CUR has the effects of inhibiting proliferation, inducing apoptosis, and reversing multidrug resistance (MDR) of tumor cells, but also it has poor water solubility and low bioavailability, which limit the clinical application. This paper mainly discusses the mechanism of CUR against OS, the existing problems, new treatment methods, and future research directions, which is expected to provide new ideas for scientific researchers and provide a reference for the development and utilization of CUR in the future.

[**Keywords**] curcumin; osteosarcoma; treatment; research progress; review

骨肉瘤(OS)是人类骨肿瘤当中发病率最高的原发性恶性肿瘤,起源于间叶组织,以恶性梭形基质细胞可以直接产生骨样组织或不成熟骨为特征,瘤细胞与间充质于形态学上难以区分,也被称为成OS^[1-2],其好发于四肢长骨干骺端^[3],恶性程度极高、侵袭性极强、生长迅速且容易早期转移,发生早期转移的患者愈后会变得极差^[4-6]。按照病理学分型,原发性OS主要分为普通型、高级别骨表面型、毛细血管扩张型、小细胞型、骨膜型、骨旁型和髓内高分化型^[7],典型的临床症状是疼痛、局部肿块、活动受限及病理性骨折。根据美国癌症协会最新公布的数据,OS的发病率在美国儿童和青少年癌症疾病总病例当中分别占2%和3%,5年生存率约为68%和67%^[8]。OS的好发年龄主要集中在两个年龄段,分别是10~20岁的儿童和青少年(原发性OS多见)及65岁以上的老年人群(继发性OS多见)^[9]。在儿童和青少年当中发病率高的主要原因可能是发育期骨骼快速生长、染色体异常等^[7,10],而在老年人群当中则多与细胞毒类药物(如烷化剂)、肿瘤转移和Paget病有关^[7,11]。

目前在临床上针对OS的治疗主要采用的是手术治疗结合个体化新辅助化疗^[12-13],虽然治疗效果较之前已有提升,但仍然会出现肿瘤复发、转移和多药耐药等情况,没有出现转移的OS患者5年生存率在75%左右^[14],而出现转移的OS患者5年生存率骤降到30%以下^[15],并且许多新辅助化疗药物具有明显的不良反应^[16],这些问题严重影响了OS的治疗效果。因此,寻找能够更好治疗OS的药物或者方法就显得愈发重要。

姜黄素是一种脂溶性天然色素,主要从多种姜科植物如姜黄、郁金、莪术等的根茎或块根中提取得到,属于酸性多酚类物质,不溶于水,易溶于冰醋酸和碱性溶液,通常用作食品添加剂及酸碱指示剂,同时具有抗炎、抗衰老、抗动脉粥样硬化、抗凝、抗病毒、抑制纤维化、保护神经功能、消除氧自由

基、降脂、降糖、抗类风湿及抑制肿瘤生长等药理作用^[17-22]。先前的研究发现姜黄素对于多种肿瘤都有明显的积极作用,如抑制肿瘤细胞的增殖、转移,诱导凋亡和提高化疗敏感性等^[23-27]。而最新的研究发现姜黄素在OS的治疗方面也有着积极的作用,可以通过多种途径对OS细胞抑制增殖、改变细胞周期、诱导凋亡、降低转移和侵袭能力,并可有效逆转多药耐药现象^[28-29]。本文对有关姜黄素在治疗OS方面的研究进行论述。

1 姜黄素对OS细胞的抑制增殖作用

肿瘤细胞的一个非常明显的特点就是具有无限增殖的能力,人体正常的组织细胞可以准确有效的控制生长信号,如此便可以使细胞的增殖分裂按照一定的周期进行,从而维持细胞数量在一个正常的范围之内,但是肿瘤细胞的生长不受控制,表现为进行无限的增殖和分裂^[30-31]。因此,如何抑制肿瘤细胞的增殖成为了科研人员关注的重点,而且也成为了评价药物或者治疗方法对于肿瘤治疗是否有效的重要指标。

缺氧是包括OS在内的实体瘤的常见特征,肿瘤细胞的增殖造成组织微环境缺氧,升高血管内皮生长因子等促血管生成因子水平,促进局部肿瘤血管新生,而通过新生血管转运而来的充足的营养物质又促进了肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移等行为,最终导致肿瘤持续发展^[32-33]。WANG等^[34]将人源MG-63 OS细胞系分组培养在常氧和3%氧气的缺氧培养基中,检测发现细胞在缺氧条件下增殖速度加快且侵袭能力增强,但是在受到姜黄素作用后出现了明显被抑制的情况,并进一步研究发现可能是姜黄素抑制了Notch1信号通路进而抑制OS细胞的增殖和侵袭。

微小核糖核酸(miRNA)属于一类非编码RNA,能够对多个肿瘤相关基因进行调控,进而影响肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡,起着促癌或是抑癌作用^[35-37]。多个miRNA(如miR-21、miR-181a)已被

证实OS中显著表达,且与肿瘤发展密切相关,成为治疗OS的潜在靶点^[38-39]。颜泉^[40]进行的体外实验发现施加了姜黄素的OSMG-63、U-2OS细胞的增殖和侵袭能力均明显减小,miR-21的表达明显减弱,程序性细胞凋亡因子4(PDCD4)表达明显增强,而同时其在小鼠体内的研究也发现注射了姜黄素的小鼠的肿瘤体积明显减小且瘤内miR-21的表达明显减弱,PDCD4的表达明显增强。周丽^[41]的研究也表明姜黄素可能经miR-21调节其靶基因RECK和Wnt/ β -catenin信号通路从而抑制OS细胞的增殖。白洋等^[42]的研究则表明姜黄素也可能通过抑制miR-181a表达而调控KLF6从而抑制OS细胞的增殖。

姜黄素对于OS细胞增殖的抑制作用同时存在着时间和浓度依赖性。吴峻^[43]研究发现将不同浓度的姜黄素(5、10、15、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)作用于人OSMG-63细胞24、48、72 h后可观察到肿瘤细胞的增殖能力明显受到抑制,而且随着药物浓度的增加和作用时间的延长,细胞的增殖能力受到的抑制愈发明显。同样的,何小进等^[44]研究也发现姜黄素通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路活性来抑制人OSMG-63细胞的增殖且呈剂量-时间依赖性。

上述细胞和动物研究均表明姜黄素对于OS细胞具有明显的抑制增殖作用,可以作为一种潜在的抗癌药物,虽然其在人体内能否具有同样良好的治疗效果仍有待进一步临床研究确认,但姜黄素的这一抗癌作用确为治疗OS提供了一种新途径。

2 姜黄素对OS细胞的诱导凋亡作用

细胞的凋亡指的是与细胞坏死在形态学上不相同且被严格控制的细胞死亡的过程,是细胞受到刺激信号后为了维持机体环境平衡稳定而出现的自主性有序的死亡,其与细胞的增殖、分化都属于正常的生命活动,并且关系密切,三者普遍存在于生物界^[45]。目前已有大量文献证明了三者的平衡失调与各种肿瘤的发生发展有着密切的关系,而且肿瘤细胞产生的重要原因之一就是正常细胞通过某些途径不出现凋亡而无限增殖^[46-48]。所以,寻找能够激活或者加强诱导细胞凋亡的药物及治疗方法是治疗癌症的一条重要途径^[49]。

目前多数学者认为姜黄素抑制肿瘤的机制与细胞凋亡有很大的关系,其主要通过对原癌基因和抑癌基因及细胞凋亡信号的调控来实现这一目标。在诱导细胞凋亡的过程中,含胱天蛋白酶(Caspase)

家族被认为起着非常重要的作用,通常Caspase分子在胞浆中是无活性的,凋亡开始以后便活化并诱导凋亡过程^[50]。原向伟等^[51]的研究发现姜黄素抑制OSU2OS细胞增殖和通过p53-Caspase-3通路诱导细胞凋亡具有剂量和时间依赖性。YANG等^[52]在研究一种人工合成的姜黄素类似物(CLEFMA)对人OS细胞U2OS和HOS的作用时发现,其能够降低2种OS细胞的存活率并诱导凋亡且呈剂量依赖性,而且除了激活Caspase-3外,CLEFMA还显著激活了Caspase-8(外源性)和Caspase-9(内源性),这说明了内源性及外源性通路都可能参与了姜黄素诱导的OS细胞的凋亡。此外,研究还发现CLEFMA激活了3种丝裂原活化的蛋白激酶(MAPK)通路,即细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)1/2、c-Jun氨基末端激酶(JNK)1/2和p38的磷酸化,但是当使用了3种通路的抑制剂后发现,ERK通路的抑制剂对于Caspase增加无明显影响。这些结果表明CLEFMA通过激活JNK和p38通路,而不是通过ERK通路,触发外源性和内源性Caspase级联,诱导OS细胞凋亡。如前所述,姜黄素可有效诱导OS细胞的凋亡,这为其成为治疗OS的有效药物提供了充足证据。

3 姜黄素对OS细胞多药耐药的逆转作用

采用保肢手术结合新辅助放疗的方法是目前公认的治疗OS的标准方法,其中的化疗是至关重要的一个环节。合理地使用化疗将会使得患者的生存率有显著的提升,但是肿瘤细胞产生多药耐药的现象是临床治疗肿瘤面临的一个非常严重且仍未克服的问题,也是造成肿瘤复发和转移的因素之一,这在OS的治疗过程中也时有出现^[7,53]。因此,寻找到可以逆转肿瘤细胞多药耐药现象的方法便成为了急需解决的问题。已有学者证明了多药耐药基因MDR1及其编码的P糖蛋白(P-gp)过度表达是导致肿瘤细胞出现多药耐药现象的最主要的机制^[54-55]。肖扬^[56]的实验结果表明,用姜黄素作用于以OS化疗的基础药物阿霉素(ADM)为诱导剂建立的多药耐药模型(U2OS/ADM)后,肿瘤细胞的多药耐药现象被有效逆转,其机制可能是抑制了胞膜上P-gp的功能而非抑制MDR1的基因扩增及降低P-gp的表达。陈祖旺等^[57]构建了OS MG-63顺铂耐药细胞株(MG-63/DDP)并给与姜黄素处理,发现耐药细胞株的自噬被明显抑制且凋亡显著增加,提示姜黄素可以逆转顺铂耐药OS细胞的多药耐药性。这些研究成果充分说明使用姜黄素作为肿瘤多药

耐药的逆转剂是非常有研究价值和应用前景的。

4 使用姜黄素治疗OS的新方案

如前文所述,目前姜黄素的抗肿瘤作用已被许多研究证实。然而,姜黄素也面临着生理条件下不稳定、水溶性极差($0.25\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)、生物利用度低等问题,这些缺点都限制了其在临床中的应用^[20, 58]。为了更好地利用姜黄素,研究人员已经在聚合物胶束(PMs,运送水溶性差的物质的常用载体)、纳米给药系统(nanoparticles)和水凝胶(hydrogels)等新方案中进行了大量的探索^[59-64],且已经取得了一些令人满意的成果。XI等^[65]设计了一种姜黄素负载的双重靶向阿仑膦酸盐-透明质酸-十八碳酸(ALN-HA-C18)胶束,经过实验发现这种胶束具有粒径适宜、载药量高、缓释性好、与羟基磷灰石结合力强等特点,其可向组织中传递更多的姜黄素,增强了其在体内的生物利用度。DHULE等^[66]设计了C6神经酰胺脂质体、姜黄素脂质体及二者联合脂质体并检测了三种脂质体对于OS细胞的抗肿瘤作用。相比单独使用姜黄素脂质体,联合脂质体的抗肿瘤性能更加突出且对于正常组织细胞的毒性较小,同时满足了实用性和安全性。除此以外,DHULE等^[67]还制备了一种环糊精/Cur-脂质体复合物,经体内体外实验均发现其可促进肿瘤细胞凋亡和自噬,显示出了良好的抗肿瘤作用。TAN等^[63]设计的可注射水凝胶(Cur-MP/IR820)能够在体内持续释放姜黄素,不仅显著杀伤体内肿瘤细胞而且促进骨间充质干细胞中碱性磷酸酶的表达和钙的沉积以修复骨组织,为OS治疗和骨组织修复提供了新方法。

DNA异常甲基化已被证实是许多人类肿瘤发生发展的常见机制,在恶性肿瘤中主要是表现为广泛低甲基化和局部CpG岛启动子的高甲基化,广泛低甲基化主要导致基因不稳定,而局部高甲基化使得CpG岛的启动子区受阻,抑癌基因沉默,最终都致使肿瘤的发生^[68-69]。DNA甲基化酶抑制剂5-氮杂-2-脱氧胞苷(5-Aza-CdR)可以明显降低肿瘤细胞的甲基化,抑制增殖并促进凋亡^[70],但因其细胞毒性强、显著抑制骨髓等问题,临床使用受限。胡文龙等^[71]将姜黄素与5-Aza-CdR联合用于人OSSaOs-2细胞,发现二者在低浓度联用时比单用时的抗肿瘤效果更佳,具有令人满意的协同效应,提示姜黄素可以与其他抗肿瘤药物联用以实现提高疗效、增强药物敏感性及减轻不良反应的目标。

虽然目前在临床上采用的治疗方案已提升了OS患者的生存率,但是手术切除肿瘤骨常造成大段的骨缺损,且易出现神经、肌肉损伤及感染等并发症,严重影响患者运动功能和生活质量,若手术对病灶切除不完整则会导致肿瘤的复发。因此,研发具有抗肿瘤性能和再生修复的多功能复合材料成为了一大热点。万宇欣^[72]通过化学改性得到了一种水溶性好、生理环境下稳定、生物利用度高的新型姜黄素前药大分子,能够显著抑制OS细胞的增殖和血管生成并促进凋亡,与聚多巴胺和羟基磷灰石结合后组成3D打印支架,兼具抗肿瘤和骨缺损修复功能,为OS的治疗、骨缺损的修复和防复发提供了新方法。SARKAR等^[73]把姜黄素装载于脂质体中,然后将脂质体与3D打印的磷酸钙支架整合,研究发现支架上的脂质体可以抑制人OS MG-63细胞增殖,而且有利于成骨细胞存活与增殖。吴飞鹏^[74]设计了一款可搭载姜黄素与阿霉素的磷酸钙骨水泥(Cur-ADM-CS/HA),其具有良好的可注射性和抗压强度并且能够显著提高姜黄素溶解度,对OS细胞具有明显的抑制作用且能够促进成骨细胞的增殖。

3D打印磷酸钙-姜黄素脂质体复合支架及其功能示意图1。

5 总结与展望

OS是由间质细胞系发展而来的一种恶性程度极高的骨肿瘤疾病,其发病受多种因素的影响,严重危害人类生命健康。姜黄素作为传统中药具有不良反应小、疗效广泛确切、易获得及价格低等特点,特别是其抗肿瘤作用已得到广泛认可。本文分析了近年来姜黄素治疗OS的研究成果,发现其具有抑制增殖、诱导凋亡、逆转多药耐药等显著作用,但也存在水溶性差,生物利用度低等缺点,研究人员通过对姜黄素化学结构的改善及理化性能的优化,开发出了许多新的药物剂型和治疗方案,使其治疗OS的潜能发挥得更加充分。虽然目前姜黄素治疗OS的主要机制已经得到了较为充分的研究,但大多数研究集中在体外细胞和动物体内,缺乏临床数据的验证和支持,而且对于姜黄素是否会影响OS细胞的自噬、焦亡、铁死亡等死亡途径缺乏详细的研究。因此,今后可以探究姜黄素是否影响OS细胞的其他死亡途径,而且应当将基础实验的成果向临床推广,进行系统化的临床研究,为新型抗肿瘤药物的开发奠定基础。

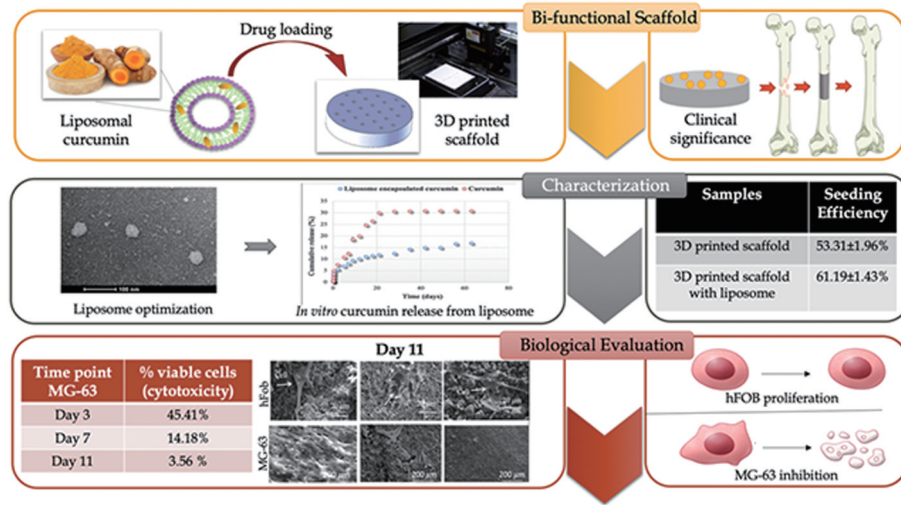


图1 3D打印磷酸钙-姜黄素脂质体复合支架及其功能示意^[73]

Fig. 1 3D-TCP-LC scaffold and its function^[73]

[参考文献]

- [1] BROWN H K, SCHIAVONE K, GOUIN F, et al. Biology of bone sarcomas and new therapeutic developments [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(2): 174-195.
- [2] HARRISON D J, GELLER D S, GILL J D, et al. Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(1): 39-50.
- [3] ROESSNER A, LOHMANN C, JECHOREK D. Translational cell biology of highly malignant osteosarcoma [J]. *Pathol Int*, 2021, 71(5): 291-303.
- [4] MIRABELLO L, TROISI R J, SAVAGE S A. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: Data from the surveillance, epidemiology, and end results program [J]. *Cancer*, 2009, 115(7): 1531-1543.
- [5] CERSOSIMO F, LONARDI S, BERNARDINI G, et al. Tumor-associated macrophages in osteosarcoma: From mechanisms to therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5207.
- [6] RICKEL K, FANG F, TAO J. Molecular genetics of osteosarcoma [J]. *Bone*, 2017, 102: 69-79.
- [7] JAFARI F, JAVDANSIRAT S, SANAIE S, et al. Osteosarcoma: A comprehensive review of management and treatment strategies [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2020, doi: 10.1016/j. anndiagpath. 2020. 151654.
- [8] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [9] SADYKOVA L R, NTEKIM A I, MUYANGWA-SEMENOVA M, et al. Epidemiology and risk factors of osteosarcoma [J]. *Cancer Invest*, 2020, 38(5): 259-269.
- [10] HILLER C, WEGLER J L, FOREST C P. Osteosarcoma: Accurately diagnosing this bone-chilling disease [J]. *JAAPA*, 2016, 29(12): 29-35.
- [11] PAN Y, CHEN D Q, HU T B, et al. Characteristics and prognostic factors of patients with osteosarcoma older than 60 years from the SEER database [J]. *Cancer Control*, 2019, 26(1): 1073274819888893.
- [12] 程新燕, 符翠莉. 芹菜素对大鼠骨肉瘤细胞凋亡及相关蛋白 Bax, Bcl-2, Caspase-3, Caspase-9, 细胞色素 C 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(15): 139-142.
- [13] 曹莉莉, 朱岩, 樊根涛, 等. 骨肉瘤的治疗进展 [J]. *中国骨与关节杂志*, 2020, 9(10): 771-778.
- [14] ANDERSON M E. Update on survival in osteosarcoma [J]. *Orthop Clin North Am*, 2016, 47(1): 283-292.
- [15] MILLER B J, GAO Y, DUCHMAN K R. Socioeconomic measures influence survival in osteosarcoma: An analysis of the National Cancer Data Base [J]. *Cancer Epidemiol*, 2017, doi: 10.1016/j. canep. 2017. 05. 017.
- [16] ZHAO X, WU Q, GONG X, et al. Osteosarcoma: A review of current and future therapeutic approaches [J]. *Biomed Eng Online*, 2021, 20(1): 24.
- [17] 李伟锋, 蒋建兰. 姜黄素药理作用的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(10): 957-960.
- [18] 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.
- [19] LIANG D, WEN Z, HAN W, et al. Curcumin protects against inflammation and lung injury in rats with acute pulmonary embolism with the involvement of microRNA-21/PTEN/NF- κ B axis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(7): 2823-2835.
- [20] 苟梦星, 卢安琪, 翟江洋. 姜黄素的功能特性及其在食品领域的应用现状 [J]. *食品科技*, 2021, 46(11): 264-268.
- [21] 朱艳娟, 程静丽, 高忠爱, 等. 姜黄素促进骨骼肌 GLUT4 转位改善糖尿病大鼠胰岛素抵抗 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(2): 143-148.
- [22] 高丽芳, 郜文. 番茄红素与姜黄素联用对急性乙醇氧化损伤小鼠的抗氧化作用 [J]. *首都医科大学学报*, 2021, 42(1): 89-93.
- [23] QADIR M I, NAQVI S T, MUHAMMAD S A. Curcumin: A polyphenol with molecular targets for cancer control [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(6): 2735-2739.
- [24] 顾长海, 李忠, 陈冬玲. 姜黄素对 H₂O₂ 致 H9c2 心肌细胞损伤的抗凋亡作用及对 NF- κ B 信号通路的调节作用研究 [J]. *中国药房*, 2020, 31(23): 2863-2869.
- [25] SAK K. Radiosensitizing potential of curcumin in different cancer models [J]. *Nutr Cancer*, 2020, 72(8): 1276-1289.
- [26] LIU Y, WANG X, ZENG S, et al. The natural polyphenol curcumin induces apoptosis by suppressing STAT3 signaling in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 303.
- [27] NELSON K M, DAHLIN J L, BISSON J, et al. The essential medicinal chemistry of curcumin [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(5): 1620-1637.
- [28] KUNNUMAKKARA A B, BORDOLOI D, PADMAVATHI G, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: Multitargeting for multiple chronic diseases [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(11): 1325-1348.
- [29] PANDA A K, CHAKRABORTY D, SARKAR I, et al. New insights into therapeutic activity and anticancer properties of curcumin [J]. *J Exp Pharmacol*, 2017, 9: 31-45.
- [30] HUANG T, SONG X, YANG Y, et al. Autophagy and hallmarks of cancer [J]. *Crit Rev Oncog*, 2018, 23(5/6): 247-267.
- [31] SASAHIRA T, KIRITA T. Hallmarks of cancer-related newly prognostic factors of oral squamous cell carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2413.
- [32] MULTHOFF G, VAUPEL P. Hypoxia compromises anti-cancer immune responses [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232: 131-143.
- [33] KOUVARAS E, CHRISTONI Z, SIASIOS I, et al. Hypoxia-inducible factor 1-alpha and vascular endothelial growth factor in cartilage tumors [J]. *Biotech Histochem*, 2019, 94(4): 283-289.
- [34] WANG Z, ZHANG K, ZHU Y, et al. Curcumin inhibits hypoxia-induced proliferation and invasion of MG-63 osteosarcoma cells via downregulating Notch1 [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 1747-1752.
- [35] PANOUTSOPOULOU K, AVGERIS M, MAGKOU P, et al. miR-181a overexpression predicts the poor treatment response and early-progression of serous ovarian cancer patients [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(12): 3560-3573.
- [36] PANOUTSOPOULOU K, AVGERIS M, MAVRIDIS K, et al. miR-203 is an independent molecular predictor of prognosis and treatment outcome in ovarian cancer: A multi-institutional study [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(4): 442-451.
- [37] INOUE J, INAZAWA J. Cancer-associated miRNAs and their therapeutic potential [J]. *J Hum Genet*, 2021, 66(9): 937-945.
- [38] HUA Y, JIN Z, ZHOU F, et al. The expression significance of serum MiR-21 in patients with osteosarcoma and its relationship with chemosensitivity [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(13): 2989-2994.
- [39] ZHAO A Q, LIU W L, CUI X L, et al. lncRNA TUSC7 inhibits osteosarcoma progression through the miR-181a/RASSF6 axis [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(2): 583-594.
- [40] 颜泉. 姜黄素对体内外骨肉瘤细胞增殖和侵袭的影响及其机制研究 [J]. *中国药房*, 2018, 29(7): 918-922.
- [41] 周丽. 姜黄素通过 miR-21 抑制骨肉瘤细胞增殖 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [42] 白洋, 黄纬, 张菲斐, 等. 姜黄素通过 miR-181a 调控 KLF6 表达抑制骨肉瘤细胞的生长 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2022, doi: 10.14188/j.1671-8852.2021.0315.
- [43] 吴峻. 姜黄素对骨肉瘤细胞增殖、凋亡影响及作用机制研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(5): 37-41.
- [44] 何小进, 曾德华, 张雄. 姜黄素对人骨肉瘤 MG63 细

- 胞增殖及 Wnt/ β -catenin 信号通路相关基因表达的影响 [J]. 中国生物制品学杂志, 2012, 25(1): 78-81,90.
- [45] D'ARCY M S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. Cell Biol Int, 2019, 43(6): 582-592.
- [46] CAO K, TAIT S W G. Apoptosis and cancer: Force awakens, phantom menace, or both? [J]. Int Rev Cel Mol Bio, 2018, 337: 135-152.
- [47] BOCK F J, TAIT S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2020, 21(2): 85-100.
- [48] JAN R, CHAUDHRY G E. Understanding apoptosis and apoptotic pathways targeted cancer therapeutics [J]. Adv Pharm Bull, 2019, 9(2): 205-218.
- [49] DILLON C P, GREEN D R. Molecular cell biology of apoptosis and necroptosis in cancer [J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 930: 1-23.
- [50] KOPEINA G S, PROKHOROVA E A, LAVRIK I N, et al. Alterations in the nucleocytoplasmic transport in apoptosis: Caspases lead the way [J]. Cell Prolif, 2018, 51(5): e12467.
- [51] 原向伟, 黄秀芳. 姜黄素对骨肉瘤细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国医药科学, 2017, 7(13): 30-32,58.
- [52] YANG J S, LIN R C, HSIEH Y H, et al. CLEFMA activates the extrinsic and intrinsic apoptotic processes through JNK1/2 and p38 pathways in human osteosarcoma cells [J]. Molecules, 2019, 24(18): 3280.
- [53] CHEN C, GUO Y, HUANG Q, et al. PI3K inhibitor impairs tumor progression and enhances sensitivity to anlotinib in anlotinib-resistant osteosarcoma [J]. Cancer Lett, 2022, doi: 10.1016/j.canlet.2022.215660.
- [54] ZHANG J, DU Z, PAN S, et al. Overcoming multidrug resistance by codelivery of MDR1-targeting siRNA and doxorubicin using EphA10-mediated pH-sensitive lipoplexes: *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(25): 21590-21600.
- [55] GOPISETTY M K, ADAMECZ D I, NAGY F I, et al. Androstano-arylpyrimidines: Novel small molecule inhibitors of MDR1 for sensitizing multidrug-resistant breast cancer cells [J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 156: 105587.
- [56] 肖扬. 姜黄素对人骨肉瘤细胞影响的实验研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2008.
- [57] 陈祖旺, 林晶, 陈雅君, 等. 姜黄素抑制自噬对骨肉瘤耐药细胞增殖、凋亡的影响 [J]. 临床骨科杂志, 2021, 24(6): 886-889.
- [58] CAI X, WENG Q, LIN J, et al. Radix Pseudostellariae protein-curcumin nanocomplex: Improvement on the stability, cellular uptake and antioxidant activity of curcumin [J]. Food Chem Toxicol, 2021, 151: 112110.
- [59] 陈绪龙, 梁新丽, 刘欢, 等. 不同载药量姜黄素自纳米乳体外分散后相行为与稳定性的相关性考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(1): 154-161.
- [60] FEREDOUNI N, MOVAFFAGH J, AMIRI N, et al. Synthesis of nano-fibers containing nano-curcumin in zein corn protein and its physicochemical and biological characteristics [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1902.
- [61] BARROS C, HIEBNER D W, FULAZ S, et al. Synthesis and self-assembly of curcumin-modified amphiphilic polymeric micelles with antibacterial activity [J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 104.
- [62] LOPES V F, GIONGO C N, DE ALMEIDA CAMPOS L, et al. Chitosan nanoparticles potentiate the *in vitro* and *in vivo* effects of curcumin and other natural compounds [J]. Curr Med Chem, 2021, 28(24): 4935-4953.
- [63] TAN B, WU Y, WU Y, et al. Curcumin-microsphere/IR820 hybrid bifunctional hydrogels for *in situ* osteosarcoma chemo-co-thermal therapy and bone reconstruction [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(27): 31542-31553.
- [64] LI R, LIN Z, ZHANG Q, et al. Injectable and *in situ*-formable thiolated chitosan-coated liposomal hydrogels as curcumin carriers for prevention of *in vivo* breast cancer recurrence [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(15): 17936-17948.
- [65] XI Y, JIANG T, YU Y, et al. Dual targeting curcumin loaded alendronate-hyaluronan- octadecanoic acid micelles for improving osteosarcoma therapy [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 6425-6437.
- [66] DHULE S S, PENFORNIS P, HE J, et al. The combined effect of encapsulating curcumin and C6 ceramide in liposomal nanoparticles against osteosarcoma [J]. Mol Pharm, 2014, 11(2): 417-427.
- [67] DHULE S S, PENFORNIS P, FRAZIER T, et al. Curcumin-loaded γ -cyclodextrin liposomal nanoparticles as delivery vehicles for osteosarcoma [J]. Nanomedicine, 2012, 8(4): 440-451.
- [68] CASALINO L, VERDE P. Multifaceted roles of DNA methylation in neoplastic transformation, from tumor

- suppressors to EMT and metastasis [J]. *Genes* (Basel), 2020, 11(8): 922.
- [69] NECHIN J, TUNSTALL E, RAYMOND N, et al. Hemimethylation of CpG dyads is characteristic of secondary DMRs associated with imprinted loci and correlates with 5-hydroxymethylcytosine at paternally methylated sequences [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2019, 12(1):64.
- [70] SONG D, NI J, XIE H, et al. DNA demethylation in the PTEN gene promoter induced by 5-azacytidine activates PTEN expression in the MG-63 human osteosarcoma cell line [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1071-1076.
- [71] 胡文龙, 吴平平, 朱振国, 等. 姜黄素联合 5-Aza-CdR 对人骨肉瘤 Saos-2 细胞抑癌基因去甲基化的影响 [J]. *中药材*, 2019, 42(12): 2958-2962.
- [72] 万宇欣. 新型姜黄素前药的制备及其抗骨肉瘤作用的研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2020.
- [73] SARKAR N, BOSE S. Liposome-encapsulated curcumin-loaded 3D printed scaffold for bone tissue engineering [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(19): 17184-17192.
- [74] 吴飞鹏. 抗肿瘤骨修复材料的制备及其性能研究 [D]. 广州: 广东工业大学, 2021.
- [责任编辑 张丰丰]

·书讯·

超声造影在胸膜下肺结核与肺癌鉴别诊断中的准确性 ——评《胸部疾病影像鉴别诊断》

肺结核是一种由结核分枝杆菌感染所致的呼吸道传染病,具有高发病率、高死亡率的特点。肺结核的临床表现多种多样,胸部影像学常有“同影异病”现象,因此其与部分肺癌的鉴别是临床中常见的问题,与此同时结核病患者患肺癌的可能性较正常人更大,肺癌也易造成结核分枝杆菌感染或结核病复发,大大增加了鉴别诊断的难度。在胸部的各种影像学检查中,由于各种成像方法的引入和应用,图像质量的不断优化,不同程度提高了胸部疾病的诊断水平,也拓宽了诊断和鉴别诊断的内涵,使放射科医师和有关的临床医师面临新的挑战。由于胸部各种疾病的临床症状和体征有很多相似之处,实验室检查也很少具有特异性,因而在临床上就很难离开影像学检查了。

《胸部疾病影像鉴别诊断》由段承祥,潘纪成,张火俊主编,中国协和医科大学出版社2010年3月出版。本书概述各种影像学方法在胸部疾病中的应用,除传统的最基本的X射线检查外,广泛应用于临床的CT, MRI, DSA, 超声、核医学等技术,重点放在鉴别诊断上。绝大多数胸部疾病的诊断都需经过一个鉴别诊断的过程,各种疾病的影像表现之间既有相同点又有不同点,这是鉴别诊断的客观基础。在胸部的各种影像学检查中,由于各种成像方法的引入和应用,图像质量的不断优化,不同程度提高了胸部疾病的诊断水平,也拓宽了诊断和鉴别诊断的内涵,使放射科医师和有关的临床医师面临新的挑战。由于胸部各种疾病的临床症状和体征有很多相似之处,实验室检查也很少具有特异性,因而在临床上就很难离开影像学检查了。第一章介绍了胸部疾病常见诊断方法包括超声, CT, MRI, 穿刺活检以及术后病理学检查等。近年来,随着超声介入技术的不断发展,超声造影作为一种超声新技术,应用微气泡造影剂在血管内的对比增强作用实现了对病灶的微循环的评价,已逐步应用于靠壁周围型肺病灶的诊断与鉴别诊断。根据肺组织肺动脉和支气管动脉双重血供的特点,采用超声造影检查,及时明确局部开始增强时间和消退时间,为肿瘤性质的鉴别提供更多信息,为临床诊断提供参考。由于不同患者个体间血管结构、血流速度以及造影剂注射速度等均存在差异,注入造影剂后良性病灶开始增强时间作为良恶性病变的诊断标准,肺循环的血液供应特点,根据超声造影剂的代谢特点可知,造影剂就可以通过肺部呼吸进行代谢,大量聚集于肺动脉。超声造影曲线提示病灶为肺动脉供血,可能是个人的代谢能力比较缓慢所造成,所以肺结核的超声造影多具有特征性的规则树枝状血管征改变,血管走行无增宽迂曲,呈现良性病变的特征。而肺癌病灶为支气管动脉供血,且肺部组织病灶内存在大量微血管直捷通路,故造影剂消退较快,残留较少,所以肺癌中血管改变见于压缩肺组织内,肺癌病灶坏死区形态多呈边缘呈毛刺状、分叶状或蟹足样,可伴有不规则分隔,且受恶性病灶的影响,血管受推挤、绕行甚至受侵。另外,肺结核病灶更多见不均匀低增强,其坏死区与肺癌存在以下差异,筛孔样坏死,超声蜂窝状增强。形态规则的大片液化性坏死,具有内壁圆钝平滑的脓腔,而肺癌病灶多呈不均匀高增强,坏死区形态不规则。肺结核超声造影表现为快进慢退、规则血管增强以及筛孔样坏死,肺癌的超声造影表现为快进快退、不均匀高增强、形态不规则的坏死区,二者具有显著差异,可对临床鉴别诊断提供帮助。

《胸部疾病影像鉴别诊断》一书中介绍的胸部疾病影像诊断及鉴别诊断的相关知识和操作方法,以下简要探讨超声造影在胸膜下肺结核与肺癌鉴别诊断中的价值及准确性,以期临床诊断中二者的区分提供有效参考。且超声造影具有适应性广、操作便捷、创伤小、费用低、准确率高等优点,值得在胸部疾病诊断中推广应用。

[基金项目] 秦皇岛市科学技术研究与发展计划(201902A118)

(作者郑轶玲,段冉,李静,秦皇岛市第三医院,河北秦皇岛 066000)