

· 综述 ·

姜黄素抗肿瘤机制研究进展

张丽娟, 陆茵

(南京中医药大学, 江苏 南京 210029)

关键词: 姜黄素; 抗肿瘤; 综述

中图分类号: R730.52 文献标识码: D 文章编号: 1005-5304(2008)04-0100-03

姜黄(*Curcuma longa*)是姜科植物姜黄的根茎,主产于中国、印度、日本等国。姜黄不仅在印度作为香料用于食品咖喱中,而且在中国具有悠久的药用历史,其性味辛、苦、温,可行气破瘀、通经止痛。姜黄主要成分姜黄素具有广泛的药理作用,而对于姜黄素抗肿瘤作用的研究,长期以来主要集中在肿瘤的化学预防方面。随着现代分子生物学研究的不断发展,研究者们对姜黄素作用机制有了更深入的研究。笔者就迄今有关姜黄素的抗肿瘤及其分子作用机制进行综述。

1 抑制肿瘤细胞增殖并诱导肿瘤细胞的凋亡

姜黄素对多种肿瘤细胞具有细胞毒作用,可以抑制肿瘤细胞生长和诱导其凋亡。安氏等^[1]观察姜黄素对不同肿瘤细胞的作用及光学显微镜下形态学变化发现,60 μmol/L 姜黄素能抑制肝癌细胞(SMMC-7721)、宫颈癌细胞(HeLa)、结肠癌细胞(SW480)、红白血病细胞(K562)、舌癌细胞(Tca-8113)、T淋巴瘤细胞(Jurkat)的增殖且相应引起细胞形态学改变。姜黄素的这种细胞毒作用与其抑制细胞核因子κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)等转录因子从而影响细胞的信号通路有关。此外,姜黄素也可通过调节转录因子AP、丝裂原活化的蛋白激酶、生长因子受体激酶和环氧合酶等途径影响细胞增殖。

姜黄素诱导肿瘤细胞的凋亡,在体内、体外通过抑制Akt/mTOR/p70S6K和激活ERK1/2信号通路,促进恶性胶质瘤细胞发生自溶,同时诱导细胞G₂/M期停滞,从而抑制细胞生长^[2]。

姜黄素抑制肿瘤细胞生长与抑制细胞周期素CyclinD₁、CyclinE有关,CyclinD₁、CyclinE在多种肿瘤中过量表达,能介导细胞从G₁期向S期过渡。实验发现,姜黄素可以通过激活过氧化物酶增殖体激活受体γ(PPARγ)和增强BTG2 mRNA的表达而下调CyclinD₁,从而抑制肿瘤细胞生长^[3-4]。除影响肿瘤细胞周期外,姜黄素还可下调肿瘤细胞的抗凋亡蛋白(bcl-2、bcl-x1、c-myc、野生型p53)水平和上调凋亡蛋白(Fas)水平而促进肿瘤细胞凋亡^[5-6]。除此以外,姜黄素还可以通过抑制肿瘤细胞COX-2和EGFR的表达,以及诱导ROS、Ca²⁺的产生和促进Caspase-3的活化而抑制肿瘤细胞存活生长,促进其凋亡^[7-8]。

2 对免疫系统的作用

肿瘤患者通常伴随免疫功能的低下,姜黄素相对于一般的

化疗药物来说,它在抗肿瘤发展的同时维护机体的免疫功能。在腹水癌小鼠中,姜黄素能显著减少肿瘤细胞数同时保护因肿瘤引起的胸腺细胞和脾细胞损伤,从而保护机体免疫功能^[9]。实验发现,用50 μmol/L姜黄素和UVC照射分别作用于休眠或增生的CD₄⁺细胞,CD₈⁺细胞在对肿瘤的免疫应答中发挥重要的作用,结果UVC照射后的细胞DNA发生降解,细胞死亡,而姜黄素作用的细胞没有出现DNA的降解^[10]。Churchill等^[11]采用MinP⁺小鼠小肠腺瘤模型研究姜黄素对宿主免疫功能的影响,结果表明,肠黏膜中的CD₄⁺T细胞和B淋巴细胞的数量明显增加,并且认为姜黄素其免疫调节功能可能是其抗癌作用机制之一。

肿瘤细胞诱导的氧化应激反应扰乱了正常免疫细胞NF-κB活化,导致胸腺萎缩,T细胞死亡,姜黄素能补充免疫细胞NF-κB活性,保护胸腺^[12],同时使免疫细胞的Bax水平下调,bcl-2表达增强,从而抑制癌症引起的T细胞凋亡^[13]。

3 抑制肿瘤转移

3.1 抑制肿瘤细胞的粘附与浸润

肿瘤细胞的粘附与浸润是肿瘤细胞进入血管和淋巴管发生转移的必要环节,此过程受到多种分子的调节,如细胞间粘附分子(ICAM)、血管细胞粘附分子(VCAM)和基质金属蛋白酶(MMP)等。姜黄素能够作用于这些分子而发挥抗转移的作用。姜黄素能完全阻断单核细胞与内皮细胞的粘附以及ICAM-1、VCAM-1和ELAM-1在内皮细胞上的表达,还可抑制TNF诱导内皮细胞表达粘附分子,其机制可能是由于抑制了NF-κB活化^[14]。姜黄素能够抑制喉癌HEP2细胞MMP-2的表达与活化,从而抑制其浸润和转移^[15]。姜黄素还能广泛抑制星形神经胶质瘤细胞的MMP(MMP-1、3、9)基因表达^[16];主要通过抑制上游的AP-1转录、NF-κB活性而抑制MMP的表达。进一步研究发现,姜黄素能抑制PMA诱导的ERK、JNK、P38、MAP激酶的磷酸化^[17]。姜黄素可有效抑制结肠腺癌细胞sw620集落生长和穿膜侵袭能力,且与浓度相关,琼脂糖凝胶电泳的结果显示,诱导失巢凋亡是姜黄素抑制肿瘤细胞侵袭的机制之一^[18]。

3.2 抑制血管生成与血行转移

20世纪70年代初,Folkman提出肿瘤生长依赖于新血管生成的理论,新生血管为肿瘤组织提供充足的营养,同时发育不完善的微血管也为肿瘤细胞进入循环转移扩散提供便利,因此,抗血管生成治疗已逐渐成为肿瘤研究的热点和治疗的新策略。姜黄素对血管生成的抑制作用已被CAM、matrigel plug等多

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30371727)

通讯作者: 陆茵, Tel: 025-86798154, E-mail: luyingreen@126.com

种实验证明。早在1998年, Arbiser JL等^[19]就发现, 姜黄素及其衍生物在体内体外都能有效的抑制血管生成, 抑制内皮细胞增生和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)诱导的小鼠角膜新生血管的形成。

血管内皮细胞的迁移、增生、分化促使了血管新生, 李氏等^[20]研究发现, 姜黄素、脱甲氧基姜黄素和双脱甲氧基姜黄素3种姜黄素单体均有明显的抑制内皮细胞增殖作用, 且呈剂量和时间依赖性, 并认为影响细胞增殖周期和诱导凋亡是姜黄素抑制内皮细胞增殖的主要机理之一, 从而也认为3种姜黄素抗肿瘤与其抑制血管的形成作用相关。另有实验表明, 在A549肺癌细胞中, 姜黄素通过抑制VEGF受体Flt-1、KDR的合成、分泌和表达, 进而抑制肿瘤组织中血管的生成^[21]。

肿瘤的血管生成是一个非常复杂的过程, 此过程受到多种促血管生成因子和抑血管生成因子及其相关基因的调控。RT-PCR显示, 姜黄素抑制血管新生与下调血管生成相关基因的表达有关, 如抑制血管内皮生长因子(VEGF)、MMP-9、血管生成素1和2等^[22-23]。在缺氧的情况下, 姜黄素通过下调HIF-1基因表达, 降低HIF-1转录活性而抑制VEGF表达, 从而抑制缺氧所诱导的血管生成^[24]。

3.3 对淋巴管新生与淋巴转移的影响

在肿瘤转移过程中, 不仅存在血行转移, 肿瘤细胞还可通过淋巴管转移。淋巴管新生对于肿瘤淋巴转移具有重要作用。迄今为止, 姜黄素对肿瘤细胞淋巴转移影响的实验研究较少。体外实验发现, 姜黄素抑制淋巴内皮细胞TR-LE毛细管管腔结构的形成, 但对细胞的活力及粘附能力没有影响。Westernblot与明胶酶谱分析显示, 姜黄素抑制淋巴管生成的作用可能是通过抑制TR-LE细胞的Akt磷酸化以及MMP-2活性而实现的^[25]。另外, 姜黄素还能抑制多种与肿瘤生长相关的蛋白激酶的活性, 如蛋白酪氨酸激酶、蛋白激酶C、cAMP依赖的蛋白激酶以及磷酸化激酶pHk等^[26]。

4 结语

已有的研究表明, 姜黄素的药理作用广泛, 能影响肿瘤发生发展的多个环节与步骤, 抗肿瘤机制及产生的作用机理也是多方面的, 同时毒性很低, 美国NCI已经将其列为第三代防癌药来进行研究, 因而姜黄素是一极有可能成为具有临床应用价值的抗癌药物。

参考文献:

- [1] 安继红, 陈鹏, 辛秀芹. 姜黄素体外抗肿瘤作用的观察[J]. 实用临床医药杂志, 2007, 11(2): 24-25.
- [2] Aoki H, Takada Y, Kondo S, et al. Evidence that curcumin suppresses the growth of malignant gliomas in vitro and in vivo through induction of autophagy: Role of Akt and ERK signaling pathways[J]. Mol Pharmacol, 2007, 72(1): 29-39.
- [3] Aggarwal BB, Banerjee S, Bharadwaj U, et al. Curcumin induces the degradation of cyclin E expression through ubiquitin-dependent pathway and up-regulates cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p27 in multiple human tumor cell lines[J]. Biochem pharmacol, 2007, 73(7): 1024-1032.
- [4] Kwon YK, Jun JM, Shin SW, et al. Curcumin decreases cell proliferation rates through BTG2-mediated cyclin D₁ down-regulation in U937 cells[J]. Int J Oncol, 2005, 26(6): 1597-1603.
- [5] Anto R J, Mukhopadhyay A, Denning K, et al. Curcumin (diferuloylmethane) induces apoptosis through activation of caspase-8, BID cleavage and cytochrome c release: its suppression by ectopic expression of bcl-2 and bcl-xL[J]. Carcinogenesis, 2002, 23(1): 143-150.
- [6] 吴勇, 陈元仲, 许建华, 等. 姜黄素对人类 Burkitt 淋巴瘤抗癌作用的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(4): 348-351.
- [7] Lev-Ari S, Starr A, Vexler A, et al. Inhibition of pancreatic and lung adenocarcinoma cell survival by curcumin is associated with increased apoptosis, down-regulation of COX-2 and EGFR and inhibition of Erk1/2 activity[J]. Anticancer Res, 2006, 26(6B): 4423-4430.
- [8] Su CC, Lin JG, Li TM, et al. Curcumin-induced apoptosis of human colon cancer colo 205 cells through the production of ROS, Ca²⁺ and the activation of caspase-3[J]. Anticancer Res, 2006, 26(6B): 4379-4389.
- [9] Pal S, Bhattacharyya S, Choudhuri T, et al. Amelioration of immune cell number depletion and potentiation of depressed detoxification system of tumor-bearing mice by curcumin[J]. Cancer Detect Prev, 2005, 29(5): 470-478.
- [10] Magalska A, Brzezinska A, Bielak-Zmijewska A, et al. Curcumin induces cell death without oligonucleosomal DNA fragmentation in quiescent and proliferating human CD₄⁺ cells[J]. Acta Biochim pol, 2006, 53(3): 531-538.
- [11] Churchill M, Chadburn A, Bilinski RT, et al. Inhibition of intestinal tumors by curcumin is associated with changes in the intestinal immune cell profile[J]. J Surg Res, 2000, 89(2): 169-175.
- [12] Bhattacharyya S, Mandal D, Sen GS, et al. Tumor-induced oxidative stress perturbs nuclear factor-kappaB activity-augmenting tumor necrosis factor-alpha-mediated T-cell death: protection by curcumin[J]. Cancer Res, 2007, 67(1): 362-370.
- [13] Bhattacharyya S, Mandal D, Saha B, et al. Curcumin prevents tumor-induced T cell apoptosis through Stat-5a-mediated Bcl-2 induction[J]. J Biol Chem, 2007, 282(22): 15954-15964.
- [14] Gupta B, Ghosh B. Curcuma longa inhibits TNF-alpha induced expression of adhesion molecules on human umbilical vein endothelial cells[J]. Int J Immunopharmacol, 1999, 21(11): 745-757.
- [15] 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.
- [16] Kim SY, Jung SH, Kim HS. Curcumin is a potent broad spectrum inhibitor of matrix metalloproteinase gene expression in human astrogloma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 337(2): 510-516.

金丝桃苷药理作用研究进展

李敏芳¹, 李慧², 王学美¹

(1. 北京大学第一医院中西医结合研究室, 北京 100034; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

关键词: 金丝桃苷; 药理作用; 综述

中图分类号: R730.52 文献标识码: D 文章编号: 1005-5304(2008)04-0102-03

金丝桃苷(Hyp)属于黄酮醇苷类化合物, 拉丁名为 *Hyperoside*, 英文名为 *Hyperin*, 异名为田基黄苷、海棠因, 结构为槲皮素-3-半乳糖苷(结构式如图1)。其存在于植物之中, 如贯叶连翘、菟丝子、山楂、吴茱萸等, 它对循环系统、神经系统、消化系统、免疫系统等具有调节活性, 已引起业界越来越多的关注。笔者现对Hyp的药理作用及含有该成分的中药材进行综述, 为进一步研究Hyp提供参考。

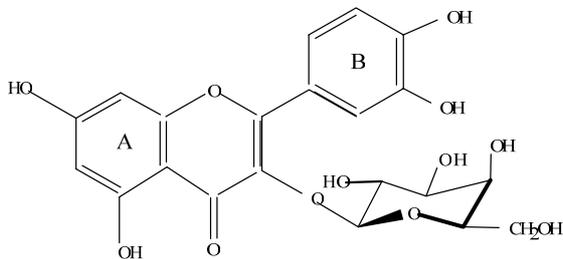


图1 金丝桃苷结构式

1 药理作用

1.1 对心肌缺血的保护作用

1.1.1 降低凋亡率 心肌细胞的凋亡是缺血性心肌细胞损伤的重要形式之一, 心肌缺血是心肌细胞凋亡过程中的诱导者, 再灌注具有加速心肌细胞凋亡的作用。李氏等^[1-2]研究发现, Hyp降

低缺氧-再给氧引起心肌细胞的凋亡, 显微镜下观察经Hyp处理的缺氧-再给氧细胞形态无明显损伤改变, 仅见部分细胞肿胀或轻度拉网。四甲基偶氮唑盐比色法(MTT)及流式细胞术结果均显示, Hyp可降低心肌细胞凋亡率; Hyp 25、50 mg/kg 心肌缺血再灌注导致的细胞凋亡的抑制率分别为31.4%和67.9%。对体外培养的乳鼠心肌细胞缺氧6h, 再给氧24h引起的细胞凋亡, 经Hyp处理, 细胞凋亡率下降, 并呈剂量依赖型; 体内及体外实验均表明, Hyp能减轻心肌缺血缺氧时的细胞凋亡, 从而发挥心肌保护作用。

1.1.2 抑制乳酸脱氢酶的释放 因体外培养的心肌细胞受损时细胞内的乳酸脱氢酶(LDH)外漏, 故可用培养液中LDH的含量作为判断心肌损伤程度的指标。阿霉素为一种抗肿瘤药物, 具有心脏毒性, 徐氏等^[3]利用体外培养的乳鼠心肌细胞, 观察到Hyp 12.5 μg/mL对阿霉素所致的心肌细胞损伤有保护作用, 使培养液中LDH的含量下降; 体外培养的心肌细胞缺氧再给氧损伤也导致培养液中LDH含量增高, 50、12.5 μg/mL Hyp可降低培养液中LDH的含量, 对缺氧再给氧所致的心肌细胞损伤有保护作用; Hyp对丝裂霉素所致的心肌细胞LDH释放增多有抑制作用, 对此损伤有保护作用。

1.1.3 抗自由基的产生 徐氏等^[3]研究表明, Hyp可以提高心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌超氧化物歧化酶(SOD)的活力, 降低丙二醛(MDA)的生成量, 抑制血清中心肌磷酸激酶(CPK)的升高, 减少氧自由基和一氧化氮(NO)自由基的形成, 从而保护心肌, 减轻缺血/再灌注导致的心肌细胞损伤和心肌细胞的凋亡。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30672760)

通讯作者: 王学美, Tel: (010) 66551122-3053, E-mail: wangxuemei64@sohu.com

[17] Woo MS, Jung SH, Kim SY, et al. Curcumin suppresses phorbol ester-induced matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting the PKC to MAPK signaling pathways in human astrogloma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 335(4): 1017-1025.

[18] 范钰, 张允历, 许则丰. 姜黄素抑制结肠癌 620 细胞侵袭的体外实验研究[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2006, 16(4): 298-300.

[19] Arbisser JL, Klauber N, Rohan R, et al. Curcumin is an in vivo inhibitor of angiogenesis[J]. *Mol Med*, 1998, 4(6): 376-383.

[20] 李剑明, 杨和平, 刘松青. 3种姜黄素单体抑制人内皮细胞作用的实验研究[J]. *重庆医学*, 2002, 31(9): 804-805.

[21] 杨和平, 李剑明, 唐春兰, 等. 姜黄素活性单体成分抗血管生成的实验研究[J]. *第三军医大学学报*, 2005, 27(11): 1068-1070.

[22] Hahn ER, Gho YS, Park S, et al. Synthetic curcumin analogs inhibit activator protein-1 transcription and tumor-induced angiogenesis[J].

Biochem Biophys Res Commun, 2004, 321(2): 337-344.

[23] Gururaj AE, Belakavadi M, Venkatesh DA, et al. Molecular mechanisms of anti-angiogenic effect of curcumin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 297(4): 934-942.

[24] Bae MK, Kim SH, Jeong JW, et al. Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1[J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(6): 1557-1562.

[25] Matsuo M, Sakurai H, Koizumi K, et al. Curcumin inhibits the formation of capillary-like tubes by rat lymphatic endothelial cells[J]. *Cancer Lett*, 2007, 251(2): 288-295.

[26] Reddy S, Aggarwal BB. Curcumin is a non-competitive and selective inhibitor of phosphorylase kinase[J]. *FEBS Lett*, 1994, 341(1): 19-22.

(收稿日期: 2007-08-09, 编辑: 梅智胜)