

姜黄素对妇科肿瘤的治疗作用

白 宏

西安培华学院, 中国·陕西 西安 710125

【摘要】 妇科癌症是全球癌症相关死亡率的主要原因之一, 多种妇科恶性肿瘤, 自采用手术、化疗、放疗为主的综合治疗以来, 疗效虽已提高, 但仍有大量病人最后因癌肿出现耐药而告失败。因此, 为了提高治疗疗效, 寻找新的辅助治疗方法是非常必要的。姜黄素是一种很有前途的天然化合物, 具有多种治疗潜力, 包括显著的抗癌作用。近年来, 各种研究证实了姜黄素及其新型类似物对妇科肿瘤的抗癌作用。此外, 姜黄素的新配方也带来了进一步的有益效果。

【关键词】 姜黄素; 卵巢癌; 宫颈癌; 子宫内膜癌

【Abstract】 Gynecological cancer is one of the major causes of global cancer-related mortality. Although the efficacy of a variety of gynecological malignant tumors has been improved since the use of comprehensive treatment based on surgery, chemotherapy and radiotherapy, there are still a large number of patients who eventually fail because of multidrug resistance. Therefore, in order to improve the therapeutic effect, it is necessary to find a new adjuvant therapy. Curcumin is a promising natural compound with a variety of therapeutic potential, including significant anticancer effects. In recent years, various studies have confirmed the anticancer effect of curcumin and its novel analogs on gynecological tumors. In addition, the new formulation of curcumin has brought further beneficial effects.

【Keywords】 Curcumin; Ovarian cancer; Cervical cancer; Endometrial carcinoma

【基金项目】 西安培华学院 2020 年度校级科研项目 (项目编号: PHKT2031)。

引言

姜黄素是姜黄的主要生物活性成分, 具有多种治疗潜力, 例如抗肿瘤, 抗动脉粥样硬化, 抗微生物, 抗氧化剂和抗炎作用。姜黄素的分子靶点种类繁多, 包括一些转录因子, 基因调节剂, 激酶, 生长因子和细胞膜受体。由于其多种多样的功能, 越来越多的研究集中在姜黄素上, 尤其是在恶性肿瘤方面。研究已显示姜黄素是一种有益的癌症化疗辅助剂和化学预防剂, 且研究已经证明了这种化合物对人类的耐受性、安全性和抗癌能力。

妇科癌症包括在女性生殖系统中无限异常的细胞生长, 如子宫内膜、卵巢、宫颈、原发性腹膜、外阴和阴道恶性肿瘤。据报道, 2018 年, 有 100 多万患者被新诊断出患有子宫内膜癌、宫颈癌和卵巢癌, 其中死亡病例超过 58 万。子宫内膜癌和子宫颈癌在早期就被诊断出来, 卵巢癌通常在晚期才被诊断出来, 这个时期的治疗多具有挑战性。尽管近年来癌症治疗的新疗法已出现, 这些癌症仍然有相当高的死亡率。因此, 引入新的药物来改善这些患者的治疗效果是非常必要的。

1 姜黄素与子宫内膜癌

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是女性生殖道最常见的恶性肿瘤, 多发生于绝经前后的女性。子宫内膜癌是妇科第四常见的癌症, 终生发病率为 2.7%。

据报道, 在 30 天的体内研究中, 每天腹腔注射 50 mg/kg 姜黄素可使肿瘤体积减少 5 倍。Sirohi 和他的同事还利用 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞进行了体外实验, 发现姜黄素通过增加 Slit2 的表达抑制细胞的迁移作用^[1]。Slit2 的诱导下调了 EC 细胞中包括迁移蛋白金属蛋白酶 MMP2/9、基质细胞衍生因子-1 (SDF-1) 和 CXCR4 (趋化因子受体 4) 的表达。本研究表明姜黄素能抑制肿瘤生长, 抑制 EC 细胞的增殖。此外, 姜黄素还诱导了 ROS 诱导的细胞凋亡, 并通过 Slit2 诱导 MMP-2、MMP-9、SDF-1、CXCR4 的下调, 从而抑制 Hec-1B 和 Ishikawa 细胞的迁移。

2 姜黄素与宫颈癌

宫颈癌仍然是最常见的妇科恶性肿瘤之一, 目前, 该病的发病率主要集中在年轻女性。全球每年宫颈癌新增病例超过 50 万例, 死亡病例超过 30 万。95% 的宫颈癌是由人乳头瘤病毒

(human papillomavirus, HPV) 持续感染引起的。此外, 吸烟致癌物质被认为是与子宫颈癌相关的主要危险因素。虽然在过去的几十年里, 诊断和治疗都有所改善, 但仍有相当数量的病人在晚期被诊断, 不能获得满意的临床结果。因此, 进一步探索更有效的宫颈癌治疗手段有重要意义。

研究显示, 姜黄素以时间和剂量依赖的方式在宫颈癌细胞中发挥细胞毒性作用, 特别是在 HPV 感染细胞中。已有研究证实, 姜黄素通过选择性抑制激活蛋白 1 (AP-1) 活性, 下调 HPV18 的转录, 进而逆转宫颈癌细胞中 *fr-1* 和 *c-fos* 的表达动态。姜黄素对宫颈癌具有较高的抑制作用是由于其抑制了线粒体通路, iNOS、COX-2、cyclin D1 活性, ERK 和 Ras 信号通路, 以及端粒酶的作用。值得注意的是, 姜黄素通过靶向多种信号通路发挥作用, 使宫颈癌细胞的增殖速度恢复到正常状态。它还介导肿瘤相关蛋白的重要改变与细胞代谢, 细胞周期, 和致癌 HeLa 细胞。

He 和其同事报道了姜黄素光动力疗法和双抗血小板疗法 (DAPT), 一种 Notch 受体阻断剂, 能够诱导细胞凋亡和阻断宫颈癌 Me180 细胞的增殖。此外, DAPT 对姜黄素介导的光动力疗法治疗宫颈癌具有协同作用, 主要与 NF- κ B 和 Notch-1 的下调相关^[2]。

Ghasemi 等人最近进行了一项体外研究, 以评估姜黄素对宫颈癌细胞系抗癌作用的可能机制。他们发现姜黄素通过损伤 Wnt/ β -catenin 和 NF-kB 通路抑制宫颈癌细胞的增殖和侵袭^[3]。此外, 姜黄素也可通过诱导 DNA 损伤和染色质凝聚诱导 HeLa 细胞死亡。姜黄素与超声波联合作用可增强宫颈癌细胞的凋亡效应。姜黄素还可提高宫颈癌细胞内 ROS 的水平, 而对健康上皮细胞无此效应。

3 姜黄素与卵巢癌

在欧洲, 卵巢癌是所有妇科癌症中死亡率最高的。由于卵巢癌早期缺乏预警症状, 大多数诊断为晚期 FIGO III 期 (51%) 或 IV 期 (29%)。目前卵巢癌一线治疗的主干包括初级减瘤手术和铂类化疗。然而, 不符合初级减瘤手术条件的患者可以改为接受新辅助化疗, 然后进行间隔去瘤手术。尽管延长了一线治疗时间, 大多数患者仍然会复发。总之, 处于卵巢癌晚期的患者的 5 年生存率

很低,只有25%。因此找到针对卵巢癌高效的治疗手段迫在眉睫。

姜黄素降低了对顺铂耐药卵巢癌细胞生长抑制所需的放疗和顺铂剂量。姜黄素降低卵巢癌细胞对顺铂的耐药性可能是通过调节细胞外囊泡诱导的 miR-214 和母系表达 3(MEG3)的转移。此外,姜黄素通过增加顺铂耐药卵巢癌细胞的凋亡和激活 caspase-3 的 p53 磷酸化,继而降解 poly (adp -核糖)聚合酶-1 (PARP),诱导 G2/M 细胞周期阻滞

在人卵巢癌细胞株 A2780 和 SK-OV-3 中,姜黄素能够通过抑制 AKT/mTOR/ p70S6K 通路诱导细胞凋亡和保护性自噬,表明姜黄素与抑制自噬具有协同作用。姜黄素抑制 Sarco/内质网钙 ATP 酶(SERCA)活性,导致 Ca²⁺ 稳态失调,从而促进卵巢癌细胞的凋亡。姜黄素除了具有诱导凋亡和抗增殖的作用外,还具有抑制体内外卵巢癌血管生成的作用。体外研究显示,姜黄素可以通过抑制 CXCR4 和 CXCL-12 的表达,抑制人卵巢癌细胞 SKOV3 的转移和侵袭。上皮性卵巢癌(EOC)球状体在化疗耐药发展中起关键作用。研究表明,形成球状体的高侵袭性 EOC 细胞表达高水平的醛脱氢酶 1 家族成员 A1,这是一种癌症干细胞标记物,姜黄素可显著下调此标记物的表达。姜黄素显著增加了 EOC 球体对顺铂的敏感性,并消除了它们的球形形成能力。此外,姜黄素还能抑制原有 EOC 球状体的生长,并抑制其对间皮单层细胞的侵袭和对细胞外基质的粘附。

4 姜黄素治疗妇科癌症的新配方

由于姜黄素吸收率低,生物利用度差。因此,目前许多科研人员试图通过开发新的类似物提高其治疗效果和药代动力学。通过改变姜黄素的分子结构优化其性质用于不同疾病的治疗。姜黄素及其类似物广泛应用于抗氧化剂、抗菌、抗炎和抗癌药物。制作新的配方如有效的衍生物,以及利用新的药物传递系统可以显著提高姜黄素的抗癌潜力。科研人员曾成功地尝试合成具有更高生物活性的姜黄素类似物。最近,人们发现其中一些类似物具有比姜黄素更强的抗癌特性。研究表明姜黄素脂质体可剂量依赖性

地抑制子宫内膜癌 HEC-1 和 Ishikawa 细胞的运动,诱导细胞凋亡,抑制细胞增殖,也可抑制 MMP-9、caspase-3 和 NF- κ B 的表达。

5 姜黄素的应用前景

姜黄素是一种著名的天然化合物,具有广泛的生物效应,如抗炎、抗癌、抗氧化等活性。多项研究已经证明,姜黄素无论是单独治疗还是与标准化疗药物联合治疗都有潜在的益处。姜黄素在妇科肿瘤中的抗癌作用与多种肿瘤的自噬和凋亡通路的激活,以及侵袭转移的抑制有关。有趣的是,姜黄素已被证明可以通过提高肿瘤耐药细胞对放化疗的敏感性来提高现有的治疗疗效。重要的是,姜黄素的安全性和良好的耐受性已在临床试验中得到证实。

姜黄素治疗存在着生物利用度低等局限性。然而,一些研究提出了新的姜黄素配方来克服这个问题。此外,利用不同的类似物和新型传递系统,如纳米颗粒、脂质体和胶束,可能进一步提高姜黄素的抗癌作用,并在妇科癌症的治疗中开辟新的视野。

参考文献:

- [1]Sirohi V K , Popli P , Sankhwar P , et al. Curcumin exhibits anti-tumor effect and attenuates cellular migration via Slit-2 mediated down-regulation of SDF-1 and CXCR4 in endometrial adenocarcinoma cells[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2017, 44:60.
- [2]He G , Mu T , Yuan Y , et al. Effects of Notch Signaling Pathway in Cervical Cancer by Curcumin Mediated Photodynamic Therapy and Its Possible Mechanisms in Vitro and in Vivo[J]. Journal of Cancer, 2019, 10(17).
- [3]Ghasemi F , Shafiee M , Banikazemi Z , et al. Curcumin inhibits NF- κ B and Wnt/ β -catenin pathways in cervical cancer cells[J]. Pathology - Research and Practice, 2019, 215(10):15255.

作者简介:

白宏(1990.5—),女,汉族,籍贯:陕西西安,学历:研究生,职称:讲师,研究方向:抗肿瘤。