

姜黄素抑制结肠癌的机制

白 宏

西安培华学院医学院, 中国·陕西 西安 710100

【摘要】姜黄素通过细胞膜扩散到内质网、线粒体和细胞核中, 并发挥抗氧化作用。因此, 提倡将其用于化学预防、抗转移和抗血管生成等应用。我们进行了文献综述, 以总结姜黄素与结直肠癌 (CRC) 之间关系的研究。对人结肠癌细胞系进行的体外研究表明, 姜黄素可以通过阻滞细胞周期抑制细胞生长, 并通过与多个分子靶标相互作用刺激细胞凋亡。

【关键词】姜黄素; 结肠癌; 抗肿瘤机制

【基金项目】西安培华学院2021年度校级科研项目(项目编号: PHKT2127)

引言

姜黄素是从姜黄中提取的一种植物化学物质, 它是一种天然的酚类化合物。由于其具有疏水特性, 使其能够通过细胞膜扩散到内质网、线粒体和细胞核等膜结构, 并在这些位点发挥生物学活性。姜黄素最显著的特征是其具有独特的抗氧化特性, 因此被用于癌症等相关疾病的化学预防、抗转移和抗血管生成等。

结直肠癌(CRC)是世界范围内最广泛的肿瘤之一, 被认为是癌症群体中第二大死亡原因。众多研究显示, 富含多不饱和脂肪酸的红肉而缺乏蔬菜的饮食被认为是导致CRC发生的主要危险因素。因此, 调节饮食结构被认为是预防CRC发病的主要策略之一, 而姜黄素可能是一种有吸引力的食物成分。事实上, 姜黄素被认为是多种肿瘤的抗癌药物, 包括前列腺癌、胰腺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌和白血病。诱导肿瘤细胞凋亡被认为是主要的抗肿瘤机制。事实上, 研究表明姜黄素可以促进与凋亡过程相关的蛋白质的合成, 并可能与炎症相关的程序性死亡途径相互作用。

1 姜黄素抑制结肠癌机制

1.1 阻滞细胞周期

有人证实姜黄素可以通过影响细胞周期将人结肠癌细胞株HCT-116阻滞在G2/M期, 部分阻滞在G1期进而抑制细胞增殖。Narayan 对人结肠癌细胞进行的一项研究表明, 姜黄素通过抑制c-myc表达和诱导caspase 3介导的 β -catenin、E-cadherin和APC的分裂来抑制Wnt/ β -catenin通路。所有这些过程都与HCT-116结肠癌细胞的凋亡和G2/M期阻滞有关^[1]。

1.2 诱导活性氧的产生

姜黄素可以通过诱导活性氧(ROS)的产生, 下调E2F4和相关基因(cyclin A、p21、p27)的表达, 抑制HCT-116细胞的增殖。如前所述, 姜黄素抑制细胞生长的主要机制之一是诱导细胞凋亡。CRC细胞中的这一过程涉及多个分子靶点, 包括酶(环氧合酶-2(COX 2)、转录因子(NF- κ B和 β -catenin)、Bcl-2家族成员(Bcl-2、Bax和Bcl-xL)、死亡受体(死亡受体5(DR5)和Fas)、蛋白酶(caspase 3和caspase 8)和ROS。

1.3 抑制细胞增殖

姜黄素对HCT-116和HT29细胞毒性的研究显示, 当p53上调时, 姜黄素对细胞增殖具有时间和剂量依赖性的抑制作用。NF- κ B因参与CRC而被广泛研究。研究显示姜黄素可降低CRC细胞中NF- κ B的表达。

1.4 内源性凋亡途径

许多癌症组织类型, 包括CRC, 都与Bcl-2家族分子的表达下调有关。有研究表明, 姜黄素在结肠腺癌中通过Ser15位点的

磷酸化和p53的激活来促进Bax的表达, 降低Bcl-2的表达。姜黄素诱导的Bcl-2表达下调和Bax的上调甚至在其他结肠癌细胞系如HCT-116和COLO-205细胞中均有报道^[2]。

1.5 死亡受体途径

死亡受体, 如DR5或Fas, 在死亡信号从细胞膜到细胞质信号通路的传递中起着关键作用。有报道称姜黄素可上调DR5蛋白, 而DR5蛋白是结肠癌HCT-116和HT-29细胞凋亡的基础受体^[3]。

1.6 线粒体损伤

虽然姜黄素是一种强大的自由基清除剂, 但也有证据表明它可能在促进自由基的产生中发挥作用。姜黄素已被发现可以通过增加ROS的产生来触发细胞凋亡, 从而诱导CRC癌细胞的氧化反应和线粒体膜的损伤。

2 姜黄素的毒副作用

姜黄素的安全性已被广泛研究。姜黄提取物和姜黄素在啮齿类动物中没有显示出明显的毒副作用, 此外, 在妊娠动物中未观察到致突变或基因毒性效应。且姜黄素的标准细颗粒和提取物已被证明对人具有安全性。

3 结论

综上所述, 姜黄素抑制结直肠癌的作用机制集中于多个靶点, 主要涉及诱导细胞凋亡, 阻滞细胞周期、诱导活性氧产生、抑制细胞增殖等多种途径。此外有关姜黄素抗结肠癌的临床相关研究还较少, 后续应加强其有关临床方面的相关研究, 且有关姜黄素剂量、生物利用度、最佳适应症和潜在毒性等问题需要在未来的大样本研究中进行更深入的探究。

参考文献:

- [1] Yin T F, Wang M, Ying Q, et al. Research progress on chemopreventive effects of phytochemicals on colorectal cancer and their mechanisms[J]. World Journal of Gastroenterology, 2016.
- [2] Chi H P, Hahn E R, Park S, et al. The inhibitory mechanism of curcumin and its derivative against β -catenin/Tcf signaling[J]. FEBS Letters, 2005, 579(13):2965-2971.
- [3] Su C C, Lin J G, Li T M, 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 Research, 2006, 26(6 B):4379-4389.

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。