DOI:10.16016/j.1000-5404.201512068

姜黄素对乳腺癌细胞顺铂敏感性的影响

邹 娇[1],陈 彬[1],李 强[2],朱琳琳[1],付晓红[1],王祥卫[3] (400038 重庆,第三军医大学基础医学部生物化学与分子生物学教研室[1];401520 重庆,重庆市合川区人民医院普通外科[2];400037 重庆,第三军医大学新桥医院泌尿外科[3])

[摘要] **目的** 探讨姜黄素(curcumin)对乳腺癌细胞中顺铂(Cisplatin,CDDP)治疗敏感性的影响及其可能机制。**方法** CCK-8 检测、Hoechst 染色观察 CDDP、姜黄素单独及联合用药 48 h 对 MCF7 细胞增殖抑制和细胞凋亡的影响;Western blot 分析 MCF7 细胞在 CDDP(0、1.25、2.5、5、10、20 μg/mL)、姜黄素(0、1、5、20、30、50、100 μmol/L)单独及联合处理后 FEN1(flap endonuclease 1)表达水平的变化;CCK-8 检测沉默 FEN1 对 MCF7 细胞中 CDDP 敏感性的影响。**结果** CDDP、姜黄素均可以剂量依赖方式抑制 MCF7 细胞增殖,其 IC_{50} 分别为 5、30 μmol/L;与单独 2 μg/mL CDDP 处理组比较,2 μg/mL CDDP 联合 20 μmol/L 姜黄素、30 μmol/L 姜黄素处理组对细胞增殖的抑制效应明显增强[分别为(84.1±0.8)%、(51.1±0.5)%、(29.4±0.3)%,$P<0.05$];与单独 20 μmol/L 姜黄素处理组比较,20 μmol/L 姜黄素联合 2 μg/mL CDDP、5 μg/mL CDDP 处理组对细胞增殖的抑制效应也明显增强[分别为(76.9±0.7)%、(42.4±0.3)%、(31.6±0.4)%,$P<0.05$];2 μg/mL CDDP 联合 20 μmol/L 姜黄素组的细胞凋亡明显增强($P<0.05$);与 Control siRNA 组比较,FEN1 siRNA + CDDP 组可显著增强 CDDP 抑制 MCF7 细胞增殖的敏感性[(25.4±0.3)% *vs* (18.7±0.2)%,$P<0.05$];CDDP 增殖抑制无效浓度或低浓度时,FEN1 蛋白的表达随 CDDP 的处理剂量依赖性上调,而姜黄素可剂量依赖性下调 FEN1 蛋白表达;与单独 CDDP 和姜黄素处理组比较,2 μg/mL CDDP 联合 20 μmol/L 姜黄素组可显著降低 FEN1 蛋白表达($P<0.05$)。**结论** 姜黄素可增强 CDDP 对乳腺癌细胞的敏感性,其机制与降低细胞 FEN1 的表达有关。

[关键词] 姜黄素;Cisplatin;Fen1;乳腺癌

[中图法分类号] R282.71;R737.9;R979.19 [文献标志码] A

Effect of curcumin on sensitivity of breast cancer cells to cisplatin

Zou Jiao[1], Chen Bin[1], Li Qiang[2], Zhu Linlin[1], Fu Xiaohong[1], Wang Xiangwei[3] ([1]Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Department of General Surgery, People's Hospital of Hechuan District, Chongqing, 401520; [3]Department of Urology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the effect of curcumin on the sensitivity of breast cancer cells to cisplatin (CDDP) and possible mechanism. **Methods** CCK-8 assay and Hoechst staining were used to observe the proliferation and apoptosis of MCF-7 cells treated with curcumin alone or in combination with CDDP for 48 h. Western blotting was used to detect the expression level of flap endonuclease 1 (FEN1) in MCF7 cells treated as above. The sensitivity of FEN1-silenced MCF-7 cells to CDDP was detected by CCK-8 assay. **Results** Both CDDP and curcumin could inhibit MCF-7 cell proliferation in a dose-dependent manner, and the IC_{50} values of CDDP and curcumin were 5 and 30 μmol/L, respectively. Compared with the cells treated with 2 μg/mL CDDP alone, the proliferation of the cells treated with CDDP in combination with

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(31571459);重庆市自然科学基金一般项目(CSTC2012jjA10121)

[通信作者] 陈 彬,E-mail:binnchen@tom.com;李 强,E-mail:hcliqiang2009@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160304.1011.006.html(2016-03-04)

20 or 30 μmol/L curcumin was significantly inhibited [(84.1 ± 0.8)% *vs* (51.1 ± 0.5)%, (84.1 ± 0.8)% *vs* (29.4 ± 0.3)%, respectively, $P < 0.05$]. Compared with the cells treated with curcumin alone, the proliferation of the cells treated with 20 μmol/L curcumin in combination with 2 or 5 μg/mL CDDP was also significantly inhibited [(76.9 ± 0.7)% *vs* (542.4 ± 0.3)%, (76.9 ± 0.7)% *vs* (31.6 ± 0.4)%, respectively, $P < 0.05$]. Apoptosis of the cells treated with 2 μg/mL CDDP in combination with 20 μmol/L curcumin was obviously increased ($P < 0.05$). Compared with control treatment, silencing FEN1 with siRNA could enhance the sensitivity of MCF7 cell to CDDP ($P < 0.05$). FEN1 protein was up-regulated in a dose-dependent manner in the cells treated with low concentration or invalid concentration of CDDP. However, curcumin could obviously down-regulate FEN1 protein in a dose-dependent manner. Compared with the cells treated with CDDP or curcumin alone, FEN1 protein expression was significantly reduced in the cells treated with 2 μg/mL CDDP in combination with 20 μmol/L curcumin ($P < 0.05$). **Conclusion** Curcumin can enhance the sensitivity of breast cancer cells to CDDP, which is related with the decrease of FEN1 expression.

[**Key words**] curcumin; cisplatin; flap endonuclease 1; breast cancer

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (31571459) and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2012jjA10121). Corresponding author: Chen Bin, E-mail: binnchen@tom.com; Li Qiang, E-mail: hcliqiang2009@163.com

顺铂(Cisplatin,CDDP)是广泛用于治疗实体肿瘤,如肺癌、睾丸癌、卵巢癌和乳腺癌等的抗癌药物之一[1-2],但患者常出现抵抗现象,其原因不清。其中DNA修复功能增强,抵消了顺铂抑制DNA修复的作用是顺铂抵抗最重要的机制之一。有效的DNA损伤修复部分取决于结构特定的核酸酶家族成员,移除损坏的基团或核苷酸和各种DNA中间结构[3]。瓣状核酸内切酶(flap endonuclease 1,FEN1)是这个家族的重要成员,在DNA复制和修复中发挥着关键作用[4]。FEN1在乳腺癌细胞中高度表达[5],但在CDDP抵抗中的具体作用和机制不清。

姜黄素(curcumin)是一种从姜黄根茎中提取的多酚类活性物质,具有明显的抗氧化、清除自由基、抑制脂质过氧化和抗癌功能[6-8]。文献报道,姜黄素可以诱导乳腺癌细胞凋亡,抑制肿瘤在体外和体内的生长[9]。本课题组前期研究发现,姜黄素可以通过NRF2途径降低FEN1的表达,抑制乳腺癌细胞的增殖[10]。以此推测,通过姜黄素下调FEN1的表达,可能提高化疗药物CDDP的敏感性。本研究以人乳腺癌细胞(MCF7)细胞为研究对象,观察乳腺癌细胞中姜黄素对CDDP敏感性的影响及其与FEN1表达的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

细胞株乳腺癌细胞系MCF7由本教研室保存。DMEM高糖培养基、胎牛血清、100 × NEAA、胰酶(HyClone公司),姜黄素、CDDP、二甲基亚砜(Sigma公司),cockrail蛋白酶抑制剂(Roche公司),CCK-8试剂、RIPA裂解液、SDS-PAGE凝胶配制试剂盒、BCA浓度测定试剂盒、青霉素-链霉素试剂、Hoechst(碧云天公司),ECL化学发光显色试剂盒(Thermo公司),FEN1抗体(Santa Cruz公司),GAPDH抗体、PBS试剂、山羊抗兔抗体、山羊抗鼠抗体(北京中杉公司),Lipofectamin 2000(Invitrogen公司),OPTI-MEM(Gibco公司),FEN1 siRNA(吉玛公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养人乳腺癌细胞株 MCF7常规培养于含10%胎牛血清、1%青/链霉素、1% NEAA的DMEM培养基,置于37 ℃ CO_2恒温孵箱,细胞融合度80% ~90%时传代。

1.2.2 Cell Counting Kit细胞增殖分析 将MCF7接种于96孔板,10×10^3/孔,每个样品设置3个复孔,每孔终体积100 μL,过夜,各组细胞分别用DMSO和不同终浓度的CDDP(0、1.25、2.5、5、10、20 μg/mL)和姜黄素(0、1、5、20、30、50、100 μmol/L)培养基处理48 h。MCF7在常规培养基中培养接种于96孔板,10×10^3/孔,每个样品设置3个复孔,每孔终体积100 μL,过夜,各组细胞分别用DMSO、20 μmol/L姜黄素、5 μg/mL CDDP和20 μmol/L姜黄素 + 5 μg/mL CDDP培养基处理48 h。在相应处理时间后将CCK-8试剂与细胞培养基按10 μL∶100 μL均匀混合,吸弃旧培养基,PBS洗后吸弃,加入110 μL/孔,放入CO_2孵箱,分别在10、20、30、40、50 min后用酶标仪测定样品波长450 nm处的光密度值[D(450)]。以DMSO处理的样

品作为对照。

1.2.3　Western blot 检测　　将处理后的细胞用 PBS 洗 2 次,用细胞裂解液(含 Cocktail 蛋白酶抑制剂)裂解细胞 30 min。裂解物于 4 ℃,12 000 r/min 离心 15 min。BCA 试剂测定蛋白质浓度。50 μg 细胞裂解物进行 10% SDS-PAGE 凝胶电泳后,用半干转仪将蛋白转移到 PVDF 膜上,然后用 1×TBST 缓冲液配制的 5%脱脂奶粉封闭 1 h,用相应的封闭液 1∶1 000 稀释 FEN1 抗体;1∶5 000 稀释 GAPDH 抗体,与膜 4 ℃孵育过夜,用 TBST 漂洗 3 次,每次 15 min。用相应的封闭液 1∶5 000 稀释二抗,与 37 ℃缓慢振荡 1 h。TBST 漂洗 3 次,每次 15 min。将 PVDF 膜浸入显影液,置于机器中曝光。以 GAPDH 为内参。

1.2.4　细胞转染 FEN1 siRNA　　将 MCF7 细胞接种至 48 孔板,分为 Control 组、Control + CDDP 组、FEN1 siRNA 组以及 FEN1 siRNA + CDPP 组,每个样品组设置 3 个复孔,每孔终体积200 μL,过夜。用 Lipofectamine 2000 进行 FEN1 siRNA 转染。

1.2.5　Hoechst 染色　　在用药物处理好的细胞中加入 Hoechst 染色试剂染色,10 min 后置于倒置显微镜下观察 MCF7 细胞核的变化。

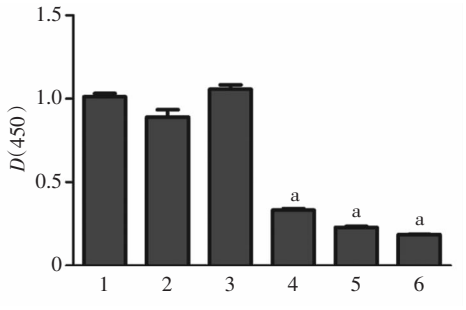
1.3　统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 SPSS 13.0 统计软件行方差分析及 t 检验。

2　结果

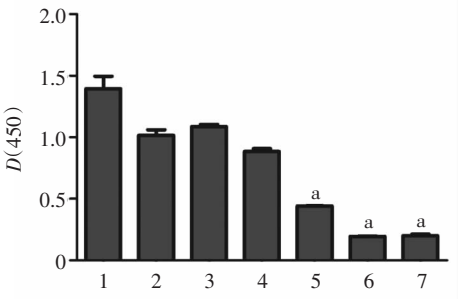
2.1　CCK-8 检测 CDDP 和姜黄素对 MCF7 细胞增殖的影响

低浓度 CDDP(< 2.5 μg/mL)和姜黄素(< 20 μg/mL)对细胞的增殖无影响,高浓度 CDDP(> 5 μg/mL)和姜黄素(> 30 μg/mL)都能以剂量依赖方式抑制 MCF7 细胞的增殖($P<0.05$,图 1、2)。CDDP 的 IC_{50}为 5 μg/mL,姜黄素的 IC_{50}为 30 μmol/L。



1:对照组;2:1.25 μg/mL CDDP 组;3:2.5 μg/mL CDDP 组;4:5 μg/mL CDDP 组;5:10 μg/mL CDDP 组;6:20 μg/mL CDDP 组　a:$P<0.01$,与对照组比较

图 1　不同浓度 CDDP 作用 MCF7 细胞 48 h 细胞增殖的改变

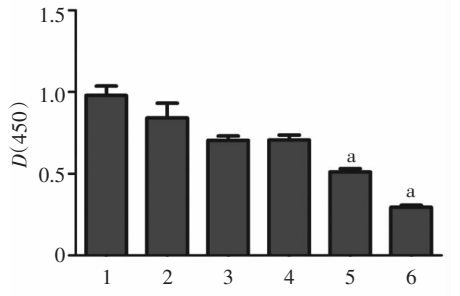


1:对照组;2:1 μmol/L 姜黄素组;3:5 μmol/L 姜黄素组;4:20 μmol/L 姜黄素组;5:30 μmol/L 姜黄素组;6:50 μmol/L 姜黄素组;7:100 μmol/L 姜黄素组　a:$P<0.01$,与对照组比较

图 2　不同浓度姜黄素作用 MCF7 细胞 48 h 细胞增殖的改变

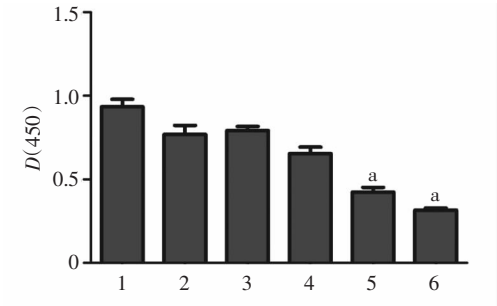
2.2　姜黄素联合 CDDP 对 MCF7 细胞增殖的影响

根据 2.1 中两种药物的 IC_{50}值,我们选取低于 IC_{50}值的两种药物浓度进行后续的联合用药研究。以 2 μg/mL CDDP 联合不同浓度姜黄素(图 3)及 20 μmol/L 姜黄素联合不同浓度 CDDP(图 4)分别处理 MCF7 细胞 48 h 后,CCK-8 检测姜黄素与 CDDP 合并前后对 MCF7 细胞增殖的影响。2 μg/mL CDDP 与对照组相比,MCF7 细胞增殖变化差异无统计学意义($P>0.05$);与单独 2 μg/mL CDDP 处理组[增殖率为(84.1 ± 0.8)%]比较,20、30 μmol/L 姜黄素处理组联合 CDDP 增殖率分别为(51.1 ± 0.5)%和(29.4 ± 0.3)%,说明姜黄素能显著增强 CDDP 对 MCF7 细胞增殖的抑制效应($P<0.05$)。与单独 20 μmol/L 姜黄素处理组[增殖率为(76.9 ± 0.7)%]比较,2、5 μg/mL CDDP 联合姜黄素处理组增殖率分别为(42.4 ± 0.3)%和(31.6 ± 0.4)%,对细胞的抑制效应明显增强($P<0.05$)。表明姜黄素联合 CDDP 可增强 MCF7 细胞对 CDDP 的敏感性。



1:对照组;2:2 μg/mL CDDP 组;3:2 μg/mL CDDP + 1 μmol/L 姜黄素组;4:2 μg/mL CDDP + 5 μmol/L 姜黄素组;5:2 μg/mL CDDP + 20 μmol/L 姜黄素组;6:2 μg/mL CDDP + 30 μmol/L 姜黄素组　a:$P<0.01$,与对照组比较

图 3　2 μg/mL CDDP 联合姜黄素处理 48 h 对 MCF7 细胞增殖的影响



1:对照组;2:20 μmol/L 姜黄素组;3:20 μmol/L 姜黄素 + 0.5 μg/mL CDDP 组;4:20 μmol/L 姜黄素 +1 μg/mL CDDP 组;5:20 μmol/L 姜黄素 +2 μg/mL CDDP 组;6:20 μmol/L 姜黄素 +5 μg/mL CDDP 组 a:$P<0.01$,与对照组比较

图 4 20 μmol/L 姜黄素联合 CDDP 处理48 h 对 MCF7 增殖的影响

2.3 CDDP 联合姜黄素对 MCF7 细胞凋亡的影响

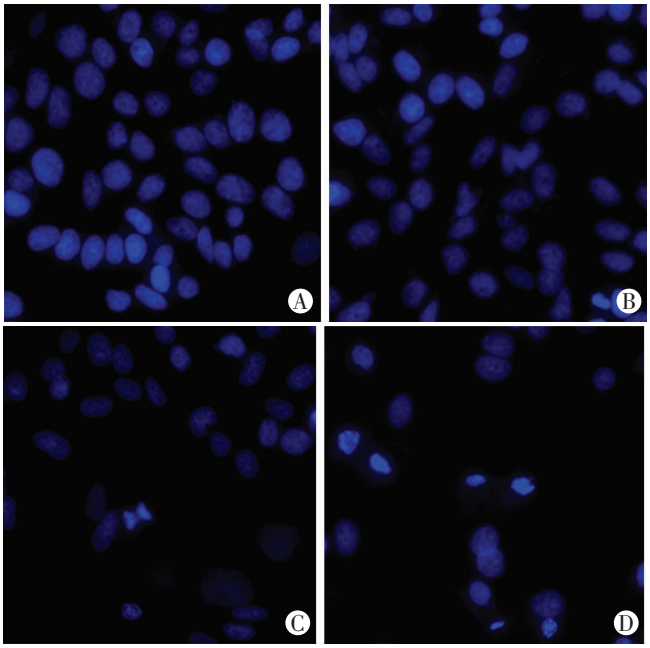
以 2 μg/mL CDDP 联合 20 μmol/L 姜黄素作用 MCF7 细胞 48 h,倒置显微镜下观察细胞的凋亡情况(图 5)。联合用药组与单独用药组相比,细胞的数量明显减少,细胞核凋亡明显增多。表明 CDDP 联合姜黄素可以增强 MCF7 细胞的凋亡。

2.4 siRNA 沉默 FEN1 对 CDDP 敏感性的影响

用 FEN1 siRNA 沉默 FEN1 表达后,2 μg/mL CDDP 作用 MCF7 细胞 48 h,CCK-8 检测 MCF7 增殖的情况(图 6)。对比 FEN1 siRNA 组与 Control siRNA 组,沉默 FEN1 的表达,可以显著抑制 MCF7 细胞的增殖[(20.1 ± 0.2)% *vs* (27.5 ± 0.3)%, $P<0.05$]。FEN1 siRNA + CDDP 组与 Control siRNA + CDDP 组相比 MCF7 细胞的增殖明显都受到抑制[(18.7 ± 0.2)% *vs* (25.4 ± 0.3)%, $P<0.05$]。表明 FEN1 的表达与 CDDP 的敏感性有关,降低 FEN1 的表达可以增强 CDDP 抑制 MCF7 细胞增殖的敏感性。

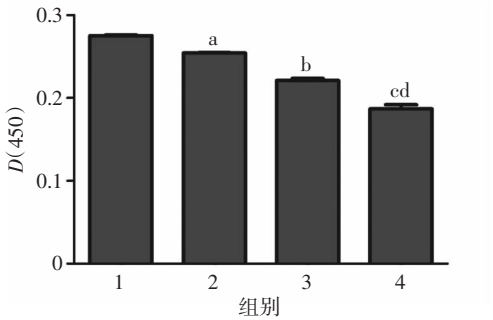
2.5 CDDP 和姜黄素分别处理 MCF7 细胞后对 FEN1 表达水平的影响

Western blot 检测不同浓度 CDDP 和姜黄素分别处理 MCF7 细胞 24 h 后对 FEN1 蛋白表达水平的影响(图 7)。在 CDDP 增殖无效浓度或低浓度时,FEN1 蛋白的表达随 CDDP 的处理剂量依赖性上调,表明 FEN1 的高表达可能与 CDDP 的耐药有关。高浓度 CDDP 对 MCF7 细胞的毒性作用增加,FEN1 蛋白的表达随 CDDP 的处理剂量依赖性下调。而不同浓度的姜黄素处理 MCF7 细胞,细胞中 FEN1 蛋白表达随姜黄素的处理剂量依赖性下调,表明降低 FEN1 的表达参与了姜黄素对 MCF7 细胞增殖的抑制效应。



A:对照组; B:2 μg/mL CDDP 组; C:20 μmol/L 姜黄素组; D:2 μg/mL CDDP +20 μmol/L 姜黄素组

图 5 倒置显微镜观察 CDDP 联合姜黄素处理 MCF7 细胞的凋亡 (×300)

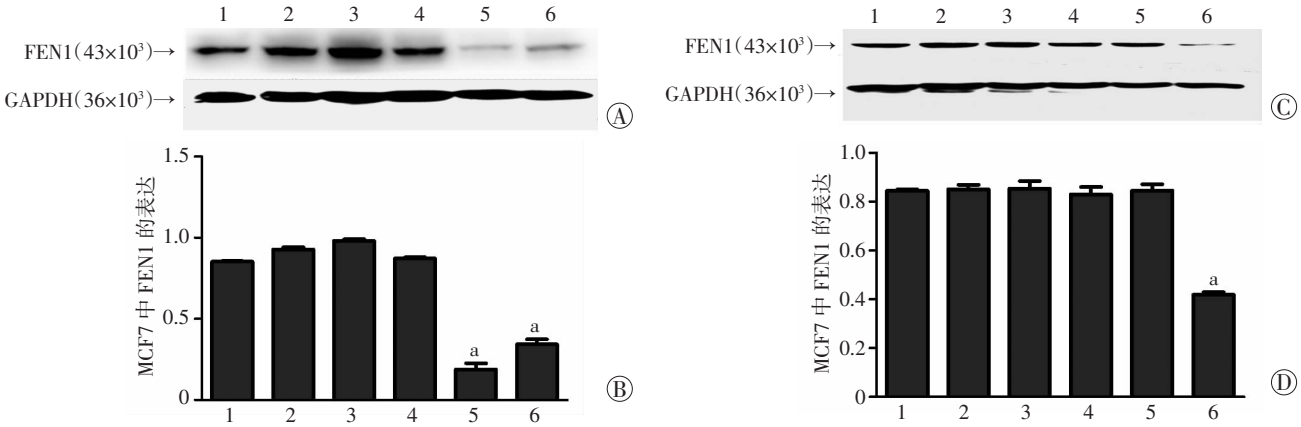


1:Control siRNA 组;2:Control siRNA + CDDP 组;3:FEN1 siRNA 组;4:FEN1 siRNA + CDDP 组 a: $P<0.05$,b: $P<0.01$,与 Control siRNA 组比较;c: $P<0.05$,与 Control siRNA + CDDP 组比较;d:$P<0.01$,与 FEN1 siRNA 组比较

图 6 FEN1 沉默对 CDDP 敏感性的影响

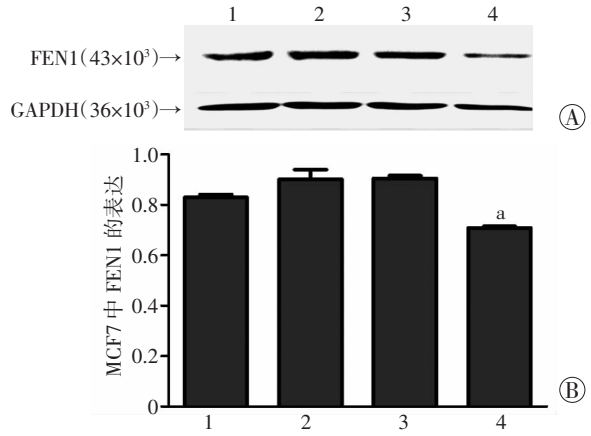
2.6 CDDP 联合姜黄素处理 MCF7 细胞后对 FEN1 表达水平的影响

以 2 μg/mL CDDP 联合 20 μmol/L 姜黄素作用 MCF7 细胞 24 h 后,Western blot 检测 CDDP、姜黄素单独及联合处理前后 FEN1 表达水平的改变。单独用药组与对照组相比,FEN1 的表达改变不明显。而联合用药组 FEN1 蛋白表达明显低于单独用药组($P<0.05$,图 8)。表明姜黄素增强 CDDP 对乳腺癌细胞的敏感性与其降低 FEN1 的表达有关。



A:顺铂　Western blot 检测　1:对照组;2:0.5 μg/mL 组;3:1 μg/mL 组;4:2 μg/mL 组;5:4 μg/mL 组;6:5 μg/mL 组;B:半定量分析　a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与对照组比较; C:姜黄素　Western blot 检测　1:对照组;2:1 μmol/L 组;3:5 μmol/L 组;4:20 μmol/L 组;5:30 μmol/L组;6:50 μmol/L 组;D:半定量分析　a: $P<0.05$,对照组比较

图 7　Western blot 检测顺铂及姜黄素分别处理 MCF7 细胞对 FEN1 表达水平的影响



A: Western blot 检测　1:对照组;2:2 μg/mL CDDP 组;3:20 μmol/L 姜黄素组;4:2 μg/mL CDDP + 20 μmol/L 姜黄素组; B:半定量分析　a: $P<0.05$, 与对照组比较

图 8　Western blot 检测不同浓度顺铂及姜黄素联合处理 MCF7 细胞对 FEN1 表达水平的影响

3　讨论

CDDP 是第一代铂类药物,是一种细胞周期非特异性药物,其主要作用靶点是细胞内具有亲核性的蛋白质、DNA 和 RNA。CDDP 是临床治疗肿瘤的广谱抗癌药,1978 年被美国 FDA 批准用于癌症的治疗[11]。虽相继研发出第二代、三代铂类药卡铂和物奥沙利铂,但 CDDP 现仍广泛应用于三期卵巢癌及晚期乳腺癌的化疗,尤其适用于三阴性的乳腺癌患者[12-13]。乳腺癌患者对化疗药物的敏感性在乳腺癌的治疗及其预后有着十分重要的作用,但患者对 CDDP 的抵抗是其应用于临床的主要障碍之一,其抵抗机制尚未完全明确。目前已知的抵抗机制主要涉及 CDDP 的转运和代谢改变、CDDP 介导的 DNA 损伤改变和 CDDP 介导的凋亡受阻等。与 CDDP 耐药有关的 DNA 修复系统主要包括核苷酸切除修复、DNA 错配修复、跨损伤合成。研究表明核苷酸切除修复是 DNA 修复机制参与 DNA 修复肿瘤细胞的一个重要的途径[14]。所以 DNA 修复能力的强弱可能是决定顺铂是否耐药的主要原因。

FEN1 是一种结构特异性核酸酶,在 DNA 的复制、修复及维持基因组稳定性方面发挥重要作用[15],是核苷酸切除修复中重要的瓣状核酸内切酶。一旦 FEN1 的编码基因异常,会导致 FEN1 在体内含量的不正常增多或减少,或发生功能性变异,引起基因组的不稳定,从而导致肿瘤或癌症的发生[4,16]。文献[5,10]报道乳腺癌细胞中 FEN1 呈高表达,我们前期研究也表明下调 FEN1 的表达能抑制乳腺癌细胞增殖。研究[17]显示,在胶质母细胞瘤 LN308 中,下调 FEN1 表达可以增强顺铂、替莫唑胺等化疗药物的敏感性。但在乳腺癌细胞中,FEN1 的表达能否影响顺铂治疗的敏感性尚不清楚。本研究发现,CDDP 在增殖抑制无效浓度或低浓度时,FEN1 蛋白的表达随 CDDP 的处理剂量依赖性上调,而降低 FEN1 的表达可以增强 CDDP 抑制 MCF7 细胞增殖的敏感性,表明 FEN1 的高表达与 CDDP 的耐药有关。

姜黄素是从姜科、天南星科中的一些植物的根茎中提取的一种化学成分,是植物界很稀少的具有二酮结构的色素。我们前期研究发现姜黄素在乳腺癌细胞中能通过 NRF2 途径下调 FEN1 表达并抑制乳腺癌细胞增殖[10]。文献[18]报道,姜黄素在肺癌中与 CDDP

联用能够逆转顺铂耐药,促进细胞增殖抑制和凋亡。本研究发现,不同浓度姜黄素处理 MCF7 细胞,细胞中 FEN1 蛋白表达随姜黄素剂量依赖性下调,表明降低 FEN1 的表达参与了姜黄素对 MCF7 细胞增殖的抑制效应。而 CDDP 联合姜黄素作用 MCF7 细胞,FEN1 的表达明显下调,表明 CDDP 联合姜黄素能通过下调 FEN1 蛋白的表达,促使乳腺癌 MCF7 细胞凋亡。

综上所述,FEN1 的高表达在乳腺癌细胞 CDDP 治疗抵抗中可能发挥了重要作用,姜黄素可通过降低 FEN1 的表达增强 CDDP 对乳腺癌细胞的敏感性。目前姜黄素降低 FEN1 表达的分子机制尚不清楚,需要进一步探索,并且本研究结果尚需动物模型的证实。

参考文献:

[1] Wilmes A, Bielow C, Ranninger C, *et al*. Mechanism of cisplatin proximal tubule toxicity revealed by integrating transcriptomics, proteomics, metabolomics and biokinetics[J]. Toxicol *In Vitro*, 2015, 30(1 Pt A): 117 – 127. DOI:10.1016/j.tiv.2014.10.006

[2] Ugur S, Ulu R, Dogukan A, *et al*. The renoprotective effect of curcumin in cisplatin-induced nephrotoxicity[J]. Ren Fail, 2015, 37(2): 332 – 336. DOI:10.3109/0886022X.2014.986005

[3] Wang J, Zhou L, Li Z, *et al*. YY1 suppresses FEN1 over-expression and drug resistance in breast cancer[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 50. DOI:10.1186/s12885 – 015-1043-1

[4] Balakrishnan L, Bambara R A. Flap endonuclease 1[J]. Annu Rev Biochem, 2013, 82: 119 – 138. DOI: 10.1146/annurev-biochem-072511-122603

[5] Abdel-Fatah T M, Russell R, Albarakati N, *et al*. Genomic and protein expression analysis reveals flap endonuclease 1 (FEN1) as a key biomarker in breast and ovarian cancer[J]. Mol Oncol, 2014, 8(7): 1326 – 1338. DOI:10.1016/j.molonc.2014.04.009

[6] Chereddy K K, Coco R, Memvanga P B, *et al*. Combined effect of PLGA and curcumin on wound healing activity[J]. J Control Release, 2013, 171(2): 208 – 215. DOI:10.1016/j.jconrel.2013.07.015

[7] Hatcher H, Planalp R, Cho J, *et al*. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials[J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 65(11): 1631 – 1652. DOI:10.1007/s00018-008-7452-4

[8] Chang Z, Xing J, Yu X. Curcumin induces osteosarcoma MG63 cells apoptosis via ROS/Cyto-C/Caspase-3 pathway[J]. Tumour Biol, 2014, 35(1): 753 – 758. DOI:10.1007/s13277-013-1102-7

[9] Lv Z D, Liu X P, Zhao W J, *et al*. Curcumin induces apoptosis in breast cancer cells and inhibits tumor growth in vitro and *in vivo*[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(6): 2818 – 2824.

[10] Chen B, Zhang Y, Wang Y, *et al*. Curcumin inhibits proliferation of breast cancer cells through Nrf2-mediated down-regulation of Fen1 expression[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 143: 11 – 18. DOI:10.1016/j.jsbmb.2014.01.009

[11] Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(8): 573 – 584. DOI:10.1038/nrc2167

[12] Armstrong D K, Bundy B, Wenzel L, *et al*. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 354(1): 34 – 43. DOI: 10.1056/NEJMoa052985

[13] Koshy N, Quispe D, Shi R, *et al*. Cisplatin-gemcitabine therapy in metastatic breast cancer: Improved outcome in triple negative breast cancer patients compared to non-triple negative patients[J]. Breast, 2010, 19(3): 246 – 248. DOI: 10.1016/j.breast.2010.02.003

[14] Zhu S, Pabla N, Tang C, *et al*. DNA damage response in cisplatin-induced nephrotoxicity[J]. Arch Toxicol, 2015, 89(12): 2197 – 2205. DOI:10.1007/s00204-015-1633-3

[15] Balakrishnan L, Stewart J, Polaczek P, *et al*. Acetylation of Dna2 endonuclease/helicase and flap endonuclease 1 by p300 promotes DNA stability by creating long flap intermediates[J]. J Biol Chem, 2010, 285(7): 4398 – 4404. DOI: 10.1074/jbc.M109.086397

[16] 马进举, 陈彬, 卞士柱. 瓣状内切核酸酶 1 与肿瘤[J]. 生命的化学, 2011, 31(1):36 – 40. DOI:10.13488/j.smhx.2011.01.027

[17] Nikolova T, Christmann M, Kaina B. FEN1 is overexpressed in testis, lung and brain tumors[J]. Anticancer Res, 2009, 29(7): 2453 – 2459.

[18] Ye M X, Zhao Y L, Li Y, *et al*. Curcumin reverses cis-platin resistance and promotes human lung adenocarcinoma A549/DDP cell apoptosis through HIF-1α and caspase-3 mechanisms[J]. Phytomedicine, 2012, 19(8/9): 779-787. DOI:10.1016/j.phymed.2012.03.005

(**收稿**:2015-12-15;**修回**:2016-01-25)

(编辑 栾 嘉)