doi:10.11659/jjssx.02E021062

·基础研究·

姜黄素抑制 Wnt 信号通路增加胃癌细胞对顺铂的敏感性

黄雅平[1],庄伊凡[2,3],程 晶[1],李 琴[1] (1.泉州医学高等专科学校基础医学部,福建 泉州 362000;2.厦门大学附属中山医院胃肠外科,福建 厦门 361000;3.厦门大学医学院胃肠肿瘤研究所,福建 厦门 361000)

[摘 要] **目的** 探讨姜黄素增强胃癌细胞对顺铂化疗敏感性的作用以及 Wnt/β-catenin 信号通路的调控机制。**方法** 姜黄素、顺铂单独或联合干预多耐药细胞株 BGC-823/5-Fu,并将细胞分为对照组、姜黄素干预组、顺铂干预组、联合干预组。MTT 试验及集落形成试验检测各组细胞增殖能力和克隆成瘤能力;Transwell 小室试验检测各组细胞迁移能力。Western blot 检测各组细胞 E-cadherin、Vimentin 蛋白及 Wnt 信号通路相关蛋白表达。**结果** 干预后 72 h,联合干预组 OD 值低于对照组、姜黄素干预组、顺铂干预组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。联合干预组集落形成数、穿膜细胞数均少于姜黄素干预组、顺铂干预组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。联合干预组 Wnt2 及 β-catenin 蛋白表达低于姜黄素干预组、顺铂干预组;GSK3β 蛋白表达高于姜黄素干预组、顺铂干预组,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合干预组 Vimentin 蛋白表达低于姜黄素干预组($P<0.05$),与顺铂干预组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合干预组 E-cadherin 蛋白表达与姜黄素干预组和顺铂干预组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 姜黄素下调 Wnt/β-catenin 信号通路,增强胃癌细胞对顺铂的敏感性,抑制胃癌细胞上皮间质转化。

[关键词] 姜黄素;胃癌;顺铂;上皮间质转化;多药耐药;Wnt 信号通路

[中图分类号] R735.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-02-21

Curcumin increased the sensitivity of gastric cancer cells to cisplatin by inhibiting the Wnt signaling pathway

HUANG Ya-ping[1],ZHUANG Yi-fan[2,3],CHENG Jing[1],LI Qin[1] (1. Department of Basic Medicine, Quanzhou Medical College, Quanzhou Fujian 362000, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen Fujian 361000, China; 3. Institute of Gastrointestinal Oncology, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen Fujian 361000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of curcumin in enhancing the sensitivity of gastric cancer cells to cisplatin chemotherapy and the regulatory mechanism of Wnt/β-catenin signaling pathway. **Methods** The multiple drug resistance cell line BGC-823/5-Fu was treated by curcumin and cisplatin alone or in combination, and the cells were divided into the control group, the curcumin intervention group, the cisplatin intervention group and the combinded intervention group. The cell proliferation and tumor formation ability in each group were detected by MTT test and colony formation assay, the cell migration ability in each group was detected by Transwell chamber assay, the expression of E-cadherin, Vimentin and related proteins in Wnt signaling pathway were detected by Western blot. **Results** The OD value of the combinded intervention group was lower than those of the control group, the curcumin intervention group and the cisplatin intervention group 72 hours after intervention, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The numbers of cells colony formation and membrane penetration in the combinded intervention group were less than those in the control group, the curcumin intervention group and the cisplatin intervention group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The protein expression of Wnt2 and β-cateninn in the combinded intervention group were lower than those in the curcumin intervention group and the cisplatin intervention group, the protein expression of GSK3β was higher than that in the curcumin intervention group and the cisplatin intervention group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The protein expression of Vimentin in the combined intervention group was lower than that in the curcumin intervention group ($P<0.05$), and there was no significant difference in the protein expression of Vimentin between the combined intervention group and the cisplatin intervention group ($P>0.05$); there was no significant difference in the protein expression of E-cadherin between the combined intervention group, the curcumin intervention group and the cisplatin intervention group ($P>0.05$). **Conclusion** Curcumin down-regulates Wnt/β-catenin signaling pathway and enhances the sensitivity of gastric cancer cells to cisplatin, and inhibites the epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells.

Keywords: curcumin; gastric carcinoma; cisplatin; epithelial-mesenchymal transition; multiple drug resistance; Wnt signaling pathway

胃癌是世界上最具侵袭性的恶性肿瘤之一,虽然近 10 年来其诊断及治疗已经取得了长足的进步,但患者 5 年生存率仍只有 25%。积极化疗是预防术后复发、转移最重要的治疗手段[1-2]。然而,肿瘤细胞固有或获得性耐药是目前影响化疗效果的关键因素[2]。姜黄素作为一种安全的天然药物,具有抗炎、抗氧化、抗癌等作用。研究表明,姜黄素与西紫杉醇、顺铂、

[基金项目] 福建省卫生健康青年科研课题(2020QNB059);泉州市科技计划项目(2018N106S)

[通信作者] 庄伊凡,E-mail:624672993@qq.com

5-氟尿嘧啶等化疗药物联合使用,在前列腺癌、胃癌及结直肠癌等多种人类肿瘤中具有抗癌增敏作用,但是相关机制尚不明确[3-4]。Wnt/β-catenin 信号通路不仅在细胞多能性调控和恶变诱导中起关键作用,还与肿瘤细胞的化疗耐药性密切相关[5]。我们前期的研究证实,姜黄素可调控 Wnt 信号通路,抑制胃癌细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT),实现抗肿瘤作用[6-7]。因此,本研究拟探讨姜黄素对多药耐药胃癌细胞的化疗增敏作用以及 Wnt/β-catenin 信号通路的调控机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

姜黄素(美国 Sigma 公司),顺铂(齐鲁药业有限公司),5-氟尿嘧啶(5-Fu,美国 Selleck Chemicals 公司),人胃癌耐药细胞株 BGC-823/5-Fu(南京科佰生物科技有限公司),噻唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium,MTT)试剂盒(天津百浩生物科技有限公司),Pierce BCA Protein 试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司),兔抗人 E-cadherin、Vimentin、Wnt2、β-catenin、GSK3β 克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司)。

1.2 细胞分组

采用姜黄素(10 μmol/L)、顺铂(1 μmol/L)单独或联合干预人胃癌耐药细胞株 BGC-823/5-Fu,并分为对照组、姜黄素干预组、顺铂干预组、联合干预组。BGC-823/5-Fu 细胞株于 37 ℃、5% CO_2 饱和湿度下含 10% 胎牛血清 RPMI-1640 培养基中培养。培养基中加入 5 μmol/L 5-Fu 维持细胞耐药性进行预处理,实验前 1 周撤药,取对数生长期细胞进行实验。

1.3 MTT 试验检测细胞增殖能力

取对数生长期的 BGC-823/5-Fu 细胞制备单细胞悬液,调整浓度为 2×10^5/L,每孔 200 μL 接种于 96 孔板。按 1.2 方法干预后,于 37 ℃孵育 24 h。每孔加入 MTT 溶液 10 μL 继续培养,在 24 h、48 h、72 h 时置酶标仪于 570 nm 波长处检测各孔的吸光度 OD 值,评估细胞活力。

1.4 集落形成试验检测细胞克隆成瘤能力

取对数生长期的耐药细胞株 BGC-823/5-Fu 制备单细胞悬液接种于 6 孔板(每孔 2 000 个)孵育 24 h。按 1.2 方法干预后培养 24 h。PBS 洗涤后继续培养 10 d,终止培养,弃培养液,PBS 浸洗,甲醇固定,空气干燥,Giemsa 染液染色 10 min,采用凝胶分析仪分析集落形成情况。

1.5 Transwell 小室试验检测细胞迁移能力

按照 1.2 方法干预诱导 72 h 后收集各组细胞,调整浓度,去血清饥饿后制备细胞悬液,24 孔板每孔上室加 200 μL 细胞悬液,下室加 500 μL 20% FBS 培养基,恒温培养 24 h。取出小室,弃液洗涤,固定后高倍镜(×200)下观察。随机取 5 个视野计数平均迁移细胞数。

1.6 Wnt/β-catenin 信号通路及 EMT 相关蛋白表达检测

收集和提取对数生长期的耐药细胞株 BGC-823/5-Fu 接种于细胞培养瓶中贴壁培养。按 1.2 方法干预各组细胞后培养 24 h,裂解获得总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,各取 50 μg 上样,电泳(80 V,30 min;120 V至结束)转 PVDF 膜(300 mA,100 min),一抗 4 ℃摇床孵育过夜,室温下水平摇床二抗孵育 1 h,TBST 漂液,ECL 显影。以 β-actin 为内参,Western blot 检测 E-cadherin、Vimentin、Wnt2、β-catenin、GSK3β 蛋白表达。

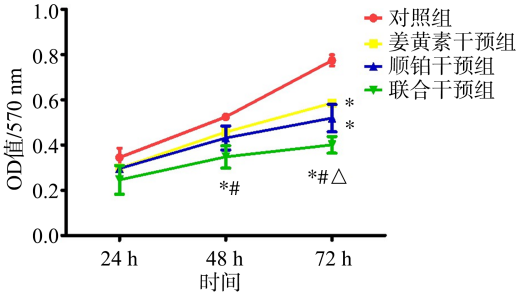
1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,实验结果以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 *Bonferroni* 多重比较法,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 姜黄素下调 BGC-823/5-Fu 细胞活力

干预后 24 h、48 h,姜黄素干预组、顺铂干预组 OD 值与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);干预后 72 h,姜黄素干预组、顺铂干预组 OD 值低于对照组($P<0.05$)。干预后 48 h,联合干预组 OD 值低于对照组、姜黄素干预组($P<0.05$)。干预后 72 h,联合干预组 OD 值低于对照组、姜黄素干预组、顺铂干预组($P<0.05$)。在各干预时间点,姜黄素干预组与顺铂干预组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见图 1。

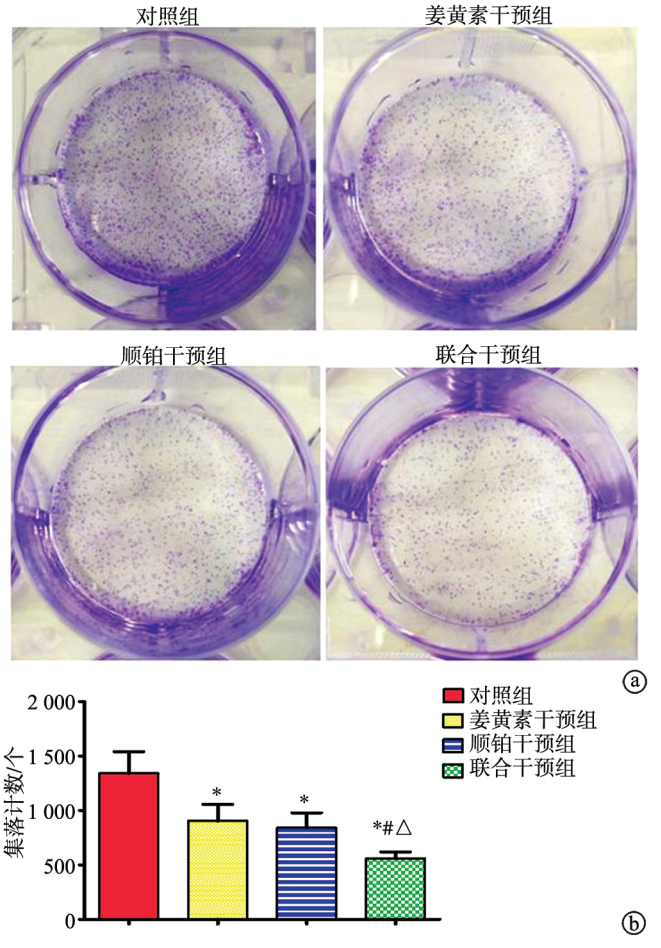


*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与姜黄素干预组比较,$P<0.05$;△:与顺铂干预组比较,$P<0.05$

图 1 姜黄素抑制 BGC-823/5-Fu 细胞活力

2.2 姜黄素抑制 BGC-823/5-Fu 集落形成能力

与对照组比较,姜黄素干预组、顺铂干预组、联合干预组干预后 24 h 集落形成数减少($P<0.05$);且联合干预组少于姜黄素干预组、顺铂干预组($P<0.05$);姜黄素干预组与顺铂干预组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图 2。



a:各组细胞集落形成情况;b:各组细胞集落计数 *:与对照组比较,$P<0.05$;#:与姜黄素干预组比较,$P<0.05$;△:与顺铂干预组比较,$P<0.05$

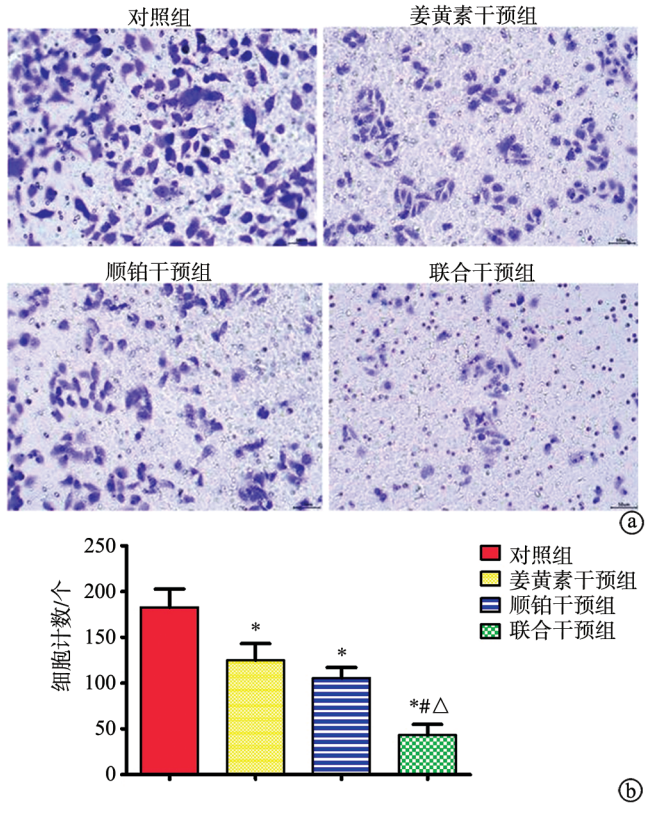
图 2 姜黄素抑制 BGC-823/5-Fu 集落形成能力

2.3 姜黄素抑制 BGC-823/5-Fu 细胞迁移能力

与对照组比较,姜黄素干预组、顺铂干预组、联合干预组干预后穿膜细胞数减少($P<0.05$);且联合干预组少于姜黄素干预组、顺铂干预组($P<0.05$),姜黄素干预组与顺铂干预组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图 3。

2.4 Wnt/β-catenin 信号通路以及 EMT 相关蛋白表达

姜黄素干预组 E-cadherin、Vimentin 以及 β-catenin 蛋白表达与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但 GSK3β 蛋白表达高于对照组,Wnt2 蛋白表达低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。



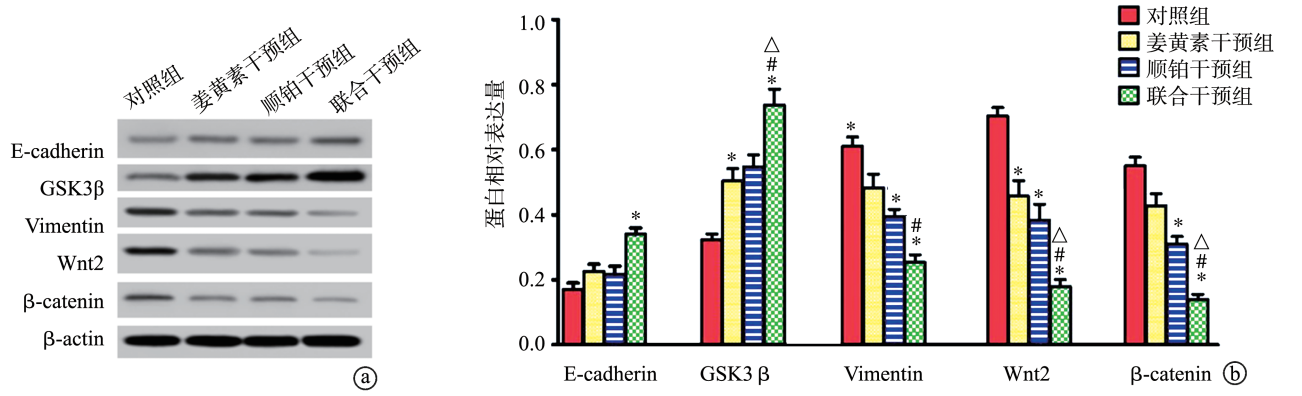
a:各组细胞迁移情况(×200);b:各组细胞迁移计数 *:与对照组比较,$P<0.05$;#:与姜黄素干预组比较,$P<0.05$;△:与顺铂干预组比较,$P<0.05$

图 3 姜黄素抑制 BGC-823/5-Fu 细胞侵袭能力

顺铂干预组 E-cadherin 蛋白表达与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但 GSK3β 蛋白表达高于对照组,Vimentin、Wnt2 及 β-catenin 蛋白表达低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,联合干预组 E-cadherin、GSK3β 蛋白表达增高,Wnt2、β-catenin及 Vimentin 蛋白表达降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合干预组 Wnt2 及 β-catenin 蛋白表达低于姜黄素干预组、顺铂干预组,GSK3β 蛋白表达高于姜黄素干预组、顺铂干预组,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合干预组 Vimentin 蛋白表达低于姜黄素干预组($P<0.05$),与顺铂干预组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合干预组 E-cadherin 蛋白表达与姜黄素干预组和顺铂干预组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图 4。

3 讨论

对于临床分期为 T2~4N0~3M0 且可行手术切除的胃癌患者,新辅助化疗是目前美国综合肿瘤网络中心(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南推荐的首选治疗策略[8]。顺铂是一种无机铂剂,可



a:Western blot 检测相关蛋白结果;b:各组蛋白表达定量分析 *:与对照组比较,$P<0.05$;#:与姜黄素干预组比较,$P<0.05$;△:与顺铂干预组比较,$P<0.05$

图 4 姜黄素下调 Wnt/β-catenin 通路抑制胃癌耐药细胞 EMT 作用

诱导 DNA-蛋白、链间和链内 DNA 交联,抑制细胞增殖并促进细胞凋亡,是进展期胃癌新辅助化疗方案的重要组成[9-10]。然而,由于肿瘤细胞的化疗耐药性,顺铂的疗效与发展受到了很大的限制。因此,亟需寻找增强化疗药物敏感性的方法,以提高疗效。天然产物是目前公认的最重要的生物活性物质和药物先导物来源。1981~2006 年,73% 的癌症批准药物都是天然产品或是基于天然产品研发[11]。姜黄素作为姜黄属植物中的主要活性成分,具有清除自由基、抗炎、抗氧化、抗癌、抗微生物等多方面药理作用,在心血管系统、消化系统中应用广泛[12]。研究证实,姜黄素可通过多种机制抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移,诱导细胞死亡[12-13]。除了在体内外模型中观察到的抗肿瘤活性,姜黄素单独或与已批准的其他抗癌药物(如多西紫杉醇、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶等)联合使用,可发挥化学预防、减轻副作用以及增强化疗药物敏感性等多方面的作用[13]。

本研究采用姜黄素联合顺铂在体外干预 5-Fu 负荷诱导的多药耐药胃癌细胞株 BGC-823/5-Fu,结果显示,联合干预组集落形成数、穿膜细胞数较姜黄素干预组、顺铂干预组减少,说明与顺铂单药干预相比,联合给药抑制细胞增殖及迁移的作用更强;与对照组比较,联合干预组 E-cadherin 蛋白表达上调,Vimentin 蛋白表达下调,表现出抑制经典的 EMT 标志蛋白改变作用。EMT 过程可促进细胞迁移和侵袭,诱导干细胞特性,有助于诱导耐药及免疫抑制,与患者预后不良密切相关[14]。Huang 等[15] 在乳腺癌细胞 EMT 研究中发现,20 μmol/L 浓度的姜黄素干预能使脂多糖诱导的乳腺癌细胞 MCF-7 重塑 E-cadherin 表达,下调 Vimentin 表达,从而发挥抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移的作用。与顺铂单独使用相比,姜黄素与顺铂联合使用能够下调体内外 FEN1 的表达,抑制受损碱基剔除和 DNA 的损伤修复,增强乳腺癌细胞对顺铂的敏感性[16]。在卵巢癌的研究中,Zhu 等[17] 的研究显示,姜黄素与顺铂联合化疗具有显著的协同作用,能够有效下调 Twist 1 蛋白的表达,发挥抗肿瘤活性。Twist 1 是间质表型的主要调控因子,与细胞转移密切相关,Twist 1 转录激活下游效应蛋白,抑制 E-cadherin 的表达,从而促进 EMT 过程[18]。已有研究发现,EMT 调控机制涉及 Wnt/β-catenin 等多种信号通路,异常激活的 Wnt/β-catenin是促进多种癌细胞增殖和药物抗性的重要元凶[13,19]。因此,靶向 Wnt/β-catenin 的药物可能成为多靶点联合化疗方案的重要组成。研究证实,姜黄素是 Wnt 信号的有效抑制剂[7,20],姜黄素单药或联合干预均能下调胃癌细胞 Wnt/β-catenin 介导的转录信号,上调下游分子钙依赖性跨膜糖蛋白 E-cadherin(具有抑制癌细胞向外侵袭的作用)的表达,本研究结果与之一致。这种抑制作用亦在 A549、HCT116、MCF7、A375 等多个癌细胞系中得到证实,研究发现,姜黄素不仅能够单独作用,负性调控 Wnt/β-catenin 信号通路,抑制增殖,促进凋亡,还能与槲皮素(天然活性物质)协同发挥作用[21]。

此外,本研究发现,联合干预组 OD 值及 Wnt2、β-catenin表达低于顺铂干预组,提示在多药耐药细胞株 BGC-823/5-Fu 的体外培养中,姜黄素联合顺铂化疗较单一顺铂化疗具有更显著的 Wnt/β-catenin 信号通路关键蛋白抑制作用,Wnt/β-catenin 信号失活进而降低胃癌细胞活力与迁移能力。类似的化疗增敏作用在姜黄素联合 5-Fu、顺铂的化疗方案对人胃癌细胞株 MGC-803 的抗癌研究中得到证实,与单药治疗组相比,多药联合组胃癌细胞活力、集落形成和细胞迁移均显著降低[22]。在头颈部鳞癌的在体研究中,研究人员

将脂质体姜黄素与亚治疗剂量顺铂静脉注射到生长在异种移植瘤的裸鼠体内,结果显示,这两种药物协同作用,激活 PPARγ 受体(姜黄素抗癌的另一重要靶点)[20],能有效抑制肿瘤生长,同时降低顺铂的毒副作用[23]。

值得关注的是,在姜黄素联合化疗药物对 Ph + 急性淋巴细胞白血病细胞的研究中,Santana-Bejarano 等[24]发现,姜黄素的化学增敏效应可能存在不同程度剂量和时间依赖的增效/协同作用。本研究参照文献选择低浓度进行干预,关于姜黄素的浓度依赖性效应未做比较。近年来,随着纳米封装、胶束形成等制药技术的应用,姜黄素与 Zn^{2+}、Cu^{2+}、Mg^{2+} 等金属离子络合可以提高姜黄素的生物利用度[13]。因此,姜黄素的最佳给药浓度尚需结合给药方式和药物配伍等进一步研究。

综上所述,姜黄素通过下调 Wnt/β-catenin 信号通路,增强多药耐药胃癌细胞株 BGC-823/5-Fu 对顺铂的敏感性,抑制胃癌细胞 EMT 过程。本研究将天然抗癌药物与传统化疗药物联合应用,改进了化学抗肿瘤治疗方案,解决了化疗过程中肿瘤细胞耐药问题,为姜黄素应用于胃癌的临床治疗提供了新的基础。

[参考文献]

[1] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 534 – 542. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.045.

[2] Macrì A, Morabito F. The use of intraperitoneal chemotherapy for gastric malignancies[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019, 19(10): 879 – 888. doi: 10.1080/14737140.2019.1671189.

[3] Tan BL, Norhaizan ME. Curcumin combination chemotherapy: the implication and efficacy in cancer[J]. Molecules, 2019, 24(14): 2527. doi: 10.3390/molecules24142527.

[4] Chen S, Gao W, Zhang MJ, et al. Curcumin enhances cisplatin sensitivity by suppressing NADPH oxidase 5 expression in human epithelial cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 18(2): 2132 – 2139. doi: 10.3892/ol.2019.10479.

[5] 丁界先,张 津,陈永刚,等. Wnt 信号通路与肿瘤发生的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(1): 73 – 77. doi: 10.11904/j.issn.1002 – 3070.2019.01.013.

[6] 庄伊凡,骆启聪,游剑虹,等. R-钙黏蛋白对胃癌细胞生物学特性和上皮—间充质转化的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(7): 1248. doi: 10.3760/cma.J.issn.1001 – 9030.2017.07.057.

[7] 黄雅平,庄伊凡,程 晶,等. 姜黄素调控 Wnt 信号通路抑制胃癌细胞上皮间质转化的研究[J]. 局解手术学杂志, 2020, 29(9): 703 – 707. doi: 10.11659/jjssx.05E020096.

[8] National Comprehensive Cancer Network. Gastric cancer, Version 2.2019[EB/OL]. 2019[2019-06-20]. http://guide.medlive.cn/guideline/15654.

[9] 李海强,蒋小华. 胃癌新辅助治疗的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(1): 75 – 80. doi: 10.3969/j.issn.1009 – 0460.2020.01.013.

[10] 王绍华,艾正友,付 林,等. 术前不同化疗方案联合腹腔镜胃大部分切除术治疗胃恶性肿瘤的疗效[J]. 局解手术学杂志, 2017, 26(4): 274 – 277. doi: 10.11659/jjssx.09E016008.

[11] Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years[J]. J Nat Prod, 2007, 70(3): 461 – 477. doi: 10.1021/np068054v.

[12] Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(11): 1325 – 1348. doi: 10.1111/bph.13621.

[13] Pavan AR, Silva GD, Jornada DH, et al. Unraveling the anticancer effect of curcumin and resveratrol[J]. Nutrients, 2016, 8(11): 628. doi: 10.3390/nu8110628.

[14] Vaquero J, Guedj N, Clapéron A, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cholangiocarcinoma: from clinical evidence to regulatory networks[J]. J Hepatol, 2017, 66(2): 424 – 441. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.010.

[15] Huang T, Chen Z, Fang L. Curcumin inhibits LPS-induced EMT through downregulation of NF-κB-Snail signaling in breast cancer cells[J]. Oncol Rep, 2013, 29(1): 117 – 124. doi: 10.3892/or.2012.2080.

[16] Zou J, Zhu L, Jiang X, et al. Curcumin increases breast cancer cell sensitivity to cisplatin by decreasing FEN1 expression[J]. Oncotarget, 2018, 9(13): 11268 – 11278. doi: 10.18632/oncotarget.24109.

[17] Zhu X, Shen H, Yin X, et al. miR-186 regulation of twist 1 and ovarian cancer sensitivity to cisplatin[J]. Oncogene, 2016, 35(3): 323 – 332. doi: 10.1038/onc.2015.84.

[18] Zhao Z, Rahman MA, Chen ZG, et al. Multiple biological functions of twist1 in various cancers[J]. Oncotarget, 2017, 8(12): 20380 – 20393. doi: 10.18632/oncotarget.14608.

[19] Liu W, Yuan J, Liu Z, et al. Label-free quantitative proteomics combined with biological validation reveals activation of Wnt/β-catenin pathway contributing to trastuzumab resistance in gastric cancer[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): E1981. doi: 10.3390/ijms19071981.

[20] Vallée A, Lecarpentier Y, Vallée JN. Curcumin: a therapeutic strategy in cancers by inhibiting the canonical WNT/β-catenin pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 323. doi: 10.1186/s13046 – 019 – 1320 – y.

[21] Srivastava NS, Srivastava RAK. Curcumin and quercetin synergistically inhibit cancer cell proliferation in multiple cancer cells and modulate Wnt/β-catenin signaling and apoptotic pathways in A375 cells[J]. Phytomedicine, 2019, 52: 117 – 128. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.224.

[22] He B, Wei W, Liu J, et al. Synergistic anticancer effect of curcumin and chemotherapy regimen FP in human gastric cancer MGC-803 cells[J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 3387 – 3394. doi: 10.3892/ol.2017.6627.

[23] Duarte VM, Han E, Veena MS, et al. Curcumin enhances the effect of cisplatin in suppression of head andneck squamous cell carcinoma via inhibition of IKKβ protein of the NFκB pathway[J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(10): 2665 – 2675. doi: 10.1158/1535 – 7163.MCT – 10 – 0064.

[24] Santana-Bejarano UF, Bobadilla-Morales L, Mendoza-Maldonado L, et al. In vitro effect of curcumin in combination with chemotherapy drugs in Ph(+) acute lymphoblastic leukemia cells[J]. Oncol Lett, 2019, 17(6): 5224 – 5240. doi: 10.3892/ol.2019.10204.

(编辑:龙小芬)