DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.15.032
第26卷第15期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 15
1410 2004年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2004

综述

文章编号:1000-5404(2004)15-1410-02

姜黄色素抗肿瘤作用研究进展

Advances in studies of antitumor effects of Curcumin

李剑明 综述,杨和平 审校 (第三军医大学西南医院呼吸内科,重庆 400038)

姜黄色素是姜黄、莪术和郁金等姜黄属药用植物中的酚性色素成分,以中药姜黄中的含量为最高,常用作食品着色剂,主要含有姜黄素(姜黄素-1)、脱甲氧基姜黄素(姜黄素-2)和双脱甲氧基姜黄素(姜黄素-3)等3种成分,3者的比例约为7∶2∶1。姜黄色素具有抗炎、抗氧化、降血脂、抗肿瘤以及抗病毒等多种生物学活性。

近年来,姜黄色素的抗肿瘤作用引起了国内外肿瘤学家们的普遍关注。研究表明,姜黄色素可影响肿瘤发生、发展的各个阶段,可望成为一种无毒副作用的新型抗肿瘤药物。现就姜黄色素抗肿瘤作用的国内外研究现状作一简要综述。

1 姜黄色素抗肿瘤作用的研究方法

目前,多数学者主要采用以下几种方法研究姜黄色素抗肿瘤作用。

1.1 细胞培养实验

①观察姜黄色素对各种肿瘤细胞株的细胞毒作用:如细胞计数实验、MTT实验、[^{3}H]胸腺嘧啶脱氧核苷掺入实验和流式细胞术实验等;②观察姜黄色素对肿瘤细胞各种生物学行为的影响;④探讨姜黄色素抗肿瘤作用的分子生物学机制。

1.2 动物诱发肿瘤模型实验

主要用于观察姜黄色素对多种化学诱癌剂或促癌剂诱发和促进肿瘤演进的化学预防作用[1]。

1.3 裸鼠异种移植瘤模型实验

主要用于探讨姜黄色素对人类肿瘤细胞的在体抑制作用及其可能的作用机制,为其临床应用提供更为可靠的实验依据[2]。

1.4 兔角膜小囊实验

主要用于观察姜黄色素对血管生成的抑制作用。

2 姜黄色素抗肿瘤作用的可能机制

2.1 癌化学预防作用

Chuang等[3]采用二乙基亚硝胺诱发C3H/HeN小鼠肝细胞癌模型观察喂食姜黄素对肿瘤发生的预防作用,结果表明,姜黄素组小鼠的肿瘤发生率和肿瘤灶数目明显低于阴性对照组。姜黄素的癌化学预防作用的可能机制包括以下几个方面:

2.1.1 影响致癌剂或促癌剂的活化与代谢 Singh等采用苯并芘诱发A/J雌性小鼠前胃癌模型观察喂食姜黄素的预防肿瘤作用,结果表明,姜黄素可通过影响苯并芘在肝中的活化与失活而起到预防肿瘤发生的作用。Piper等发现,姜黄素可以提高大鼠肝细胞的谷胱甘肽S转移酶(GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活性,认为肝细胞解毒能力的提高可能与姜黄素的癌化学预防作用有关。

2.1.2 影响原癌基因的激活 Hong等[4]采用乳腺癌细胞株培养实验和乳腺癌在体实验研究了姜黄素对影响乳腺癌预后的癌蛋白p185neu表达及其酪氨酸激酶活性的抑制作用,结果表明,姜黄素不但能显著抑制细胞表面p185neu的表达,而且能够影响其酪氨酸激酶的自磷酸化和转磷酸作用。

2.1.3 影响细胞信号传导途径 Surh等[5]在ICR小鼠实验与白血病细胞株HL-60细胞培养实验中观察到,姜黄素与辣椒辣素对可明显抑制促癌剂TPA诱导的核转录因子NF-κB与AP-1活化。

Dorai等[6]分析了姜黄素对雄激素依赖细胞株LNCaP和非雄激素依赖细胞株PC-3两种膀胱癌细胞株表达表皮生长因子受体(EGF-R)蛋白量和受体酪氨酸激酶活性的影响,认为姜黄素可以通过以下三个方面影响EGF-R的信号传导途径:①下调EGF-R表达量;②抑制受体酪氨酸激酶活性;③抑制配体介导的EGF-R活化。Gopalakrishna等[7]认为,姜黄素等还原剂可与蛋白激酶C的C端催化基团中的半胱氨酸作用,从而抑制了蛋白激酶C的催化活性。

2.1.4 抑制细胞色素P450同功酶 Thapliyal等[8]在体外和在体实验中均发现姜黄色素可显著抑制细胞色素P450的同功酶P1A1,P1A2和P2B1的活性,认为姜黄色素可以藉此起到抑制致癌物质在体内的活化过程。

2.1.5 影响环氧化酶(COX)和/或脂肪加氧酶活性 Cuendet等[9]和Ramsewak等[10]均认为姜黄色素可以通过抑制COX和脂肪加氧酶尤其是COX-2活性从而影响前列腺素生成的方式发挥其化学预防作用。Skrzypczak等[11]采用X线衍射和质谱分析法进一步研究了姜黄素抑制脂肪加氧酶的作用机制,认为姜黄素可以作为脂肪加氧酶的作用底物而起到竞争抑制作用。

2.1.6 清除自由基作用 Sreejayan等认为姜黄素、脱甲氧基姜黄素和双脱甲氧基姜黄素均有清除NO等自由基的作用,并且认为与其抗癌和抗炎作用有关。

2.2 细胞毒作用

Mehta等采用结晶紫染色、台盼蓝染色、[^{3}H]胸腺嘧啶脱氧核苷掺入实验和流式细胞仪等方法研究姜黄素对激素依赖细胞株、非激素依赖细胞株和多药耐药细胞株等3株乳腺肿瘤细胞株生长的抑制作用,结果表明,姜黄素对3株乳腺肿瘤细胞的增殖周期均有明显的影响,可使其阻滞于G_2/M期。Elattar等[12]采用同样的实验方法观察了姜黄素、金雀异黄素和顺铂对人口腔鳞状细胞癌细胞株SCC-25生长和增殖的影响,结果表明,姜黄素对SCC-25细胞生长和增殖的抑制作用明显高于金

作者简介:李剑明(1965-),男,河北省滦县人,博士研究生,主治医师,主要从事姜黄属中药抗肿瘤血管生成作用方面的研究,发表论文5篇。
电话:13042386961

收稿日期:2003-01-23;修回日期:2003-06-01

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

雀异黄素(一种黄酮类植物成分, 具有抗血管生成作用), 但远低于顺铂。

2.3　诱导凋亡作用

Ramachandran 等[13] 比较了姜黄素对人乳腺癌多药耐药细胞株和正常乳腺上皮细胞株增殖的抑制作用和诱导凋亡作用, 发现乳腺癌细胞对姜黄素的敏感性是正常乳腺上皮细胞的 3.5 倍以上。Moragoda 等[14] 研究了姜黄素对胃癌细胞株 KATO-Ⅲ和结肠癌细胞株 HCT-116 的抑制增殖和诱导凋亡作用, 发现姜黄素可明显提高凋亡蛋白酶 caspase-3 和 caspase-8 的活性, 同时降低了凋亡抑制蛋白 Bcl-XL 的表达水平。

2.4　抗肿瘤侵袭和转移作用

Lin 等在高侵袭性人肝细胞癌细胞株 SK-Hep-1 的细胞培养实验是观察到, 浓度为 10 μmol/L 的姜黄素可明显抑制 SK-Hep-1 细胞对人工基底膜 Matrigel 的侵袭现象, 并且认为姜黄素的抗侵袭作用与其抑制肿瘤细胞合成和分基质金属蛋白酶 MMP-9 有关。与此结论相似, Menon 等[15] 采用 Boyden 小室实验和 C57BL/6 小鼠肺转移癌模型 观察姜黄素对小鼠黑色素瘤高转移性细胞株 B16F-10 侵袭和转移能力的影响, 结果表明, 姜黄素可以极其显著地抑制肺转移癌的发生率和对胶原基质的侵袭作用; 同时作者也发现, 姜黄素抗侵袭和抗转移作用可能与其抑制肿瘤细胞合成和分泌基质金属蛋白酶有关, 而不是影响 B16F-10 细胞的运动能力所致。Santibanez 等[16] 的实验结果则表明, 姜黄素在明显抑制小鼠转化角质细胞侵袭力的同时, 显著抑制了 uPA 的表达。

2.5　免疫调节作用

Churchill 等[17] 采用 Min/+ 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, 肠粘膜中的 $CD4^+$ T 细胞和 B 淋巴细胞的数量明显增加, 并且认为姜黄素的抗癌作用与其免疫调节功能有关。

2.6　抗血管生成作用

研究表明, 肿瘤在侵袭性生长和发生远处转移的各个阶段均与肿瘤血管生成密切相关, 因而近年来有关抗血管生成的研究引起了国内外肿瘤学者的普遍关注, 被认为有可能成为一种具有临床应用价值的肿瘤治疗手段。Mohan 等[18] 采用兔和小鼠角膜小囊实验分析了姜黄色素对角膜血管生成的影响, 结果表明, 姜黄色素无论是局部注射给药还是喂食法投药均可明显抑制血管生成。Thaloor 等采用重组基底膜 Matrigel 和小鼠皮下 Matrigel 栓模型研究了姜黄色素的抗血管生成作用, 认为姜黄色素不但可阻止血管成形, 而且还可破坏已经成形的血管结构; 并且认为姜黄色素是通过抑制基质金属蛋白酶合成的方式影响血管生成的。

3　结语

综上所述, 体外实验和在体实验研究均已证明, 姜黄色素可以在肿瘤发生、发展的各个阶段起到癌化学预防作用和抗癌作用, 有可能成为一种极有临床应用价值的肿瘤抑制剂。目前, 对姜黄色素的抗肿瘤研究多集中在姜黄醇提物、姜黄色素混合物或是姜黄素-1 等物质, 有资料表明, 姜黄素-2(脱甲氧基氧黄素)和姜黄素-3(双脱甲氧基姜黄素)的生物学活性均高于姜黄素-1, 但有关的研究报道极少, 其生物学活性和功能特点有待进一步深入探讨。

关键词: 姜黄色素; 肿瘤; 癌化学预防; 血管生成

中图法分类号: R730.52　　文献标识码: A

参考文献:

[1] Collett G P, Robson C N, Mathers J C, *et al*. Curcumin modifies Apc(min) apoptosis resistance and inhibits 2-amino 1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine (PhIP) induced tumour formation in Apc(min) mice[J]. Carcinogenesis, 2001, 22(5): 821—825.

[2] Dorai T, Cao Y C, Dorai B, *et al*. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. Ⅲ. Curcumin inhibits proliferation, induces apoptosis and inhibits angiogenesis of LNCaP prostate cancer cells *in vivo*[J]. Prostate, 2001, 47(4): 293—303.

[3] Chuang S E, Kuo M L, Hsu C H, *et al*. Curcumin-containing diet inhibits diethylnitrosamine-induced murine hepatocarcinogenesis[J]. Carcinogenesis, 2000, 21(2): 331—335.

[4] Hong R L, Spohn W H, Hung M C. Curcumin inhibits tyrosine kinase activity of p185neu and also depletes p185neu[J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(7): 1884—1891.

[5] Surh Y J, Han S S, Keum Y S, *et al*. Inhibitory effects of curcumin and capsaicin on phorbol ester-induced activation of eukaryotic transcription factors, NF-kappaB and AP-1[J]. Biofactors, 2000, 12(1—4): 107—112.

[6] Dorai T, Gehani N, Katz A. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. Ⅱ. Curcumin inhibits tyrosine kinase activity of epidermal growth factor receptor and depletes the protein[J]. Mol Urol, 2000, 4(1): 1—6.

[7] Gopalakrishna R, Jaken S. Protein kinase C signaling and oxidative stress[J]. Free Radic Biol Med, 2000, 28(9): 1349—1361.

[8] Thapliyal R, Maru G B. Inhibition of cytochrome P450 isozymes by curcumins *in vitro* and *in vivo*[J]. Food Chem Toxicol, 2001, 39(6): 541—547.

[9] Cuendet M, Pezzuto J M. The role of cyclooxygenase and lipoxygenase in cancer chemoprevention[J]. Drug Metabol Drug Interact, 2000, 17(1—4): 109—157.

[10] Ramsewak R S, DeWitt D L, Nair M G. Cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory activities of curcumins Ⅰ-Ⅲ from Curcuma longa[J]. Phytomedicine, 2000, 7(4): 303—308.

[11] Skrzypczak Jankun E, McCabe N P, Selman S H, *et al*. Curcumin inhibits lipoxygenase by binding to its central cavity: theoretical and X-ray evidence[J]. Int J Mol Med, 2000, 6(5): 521—526.

[12] Elattar T M, Virji A S. The inhibitory effect of curcumin, genistein, quercetin and cisplatin on the growth of oral cancer cells *in vitro*[J]. Anticancer Res, 2000, 20(3A): 1733—1738.

[13] Ramachandran C, You W. Differential sensitivity of human mammary epithelial and breast carcinoma cell lines to curcumin[J]. Breast Cancer Res Treat, 1999, 54(3): 269—278.

[14] Moragoda L, Jaszewski R, Majumdar A P. Curcumin induced modulation of cell cycle and apoptosis in gastric and colon cancer cells[J]. Anticancer Res, 2001, 21(2A): 873—878.

[15] Menon L G, Kuttan R, Kuttan G. Anti-metastatic activity of curcumin and catechin[J]. Cancer Lett, 1999, 141(1—2): 159—165.

[16] Santibanez J F, Quintanilla M, Martinez J. Genistein and curcumin block TGF-beta 1-induced u-PA expression and migratory and invasive phenotype in mouse epidermal keratinocytes[J]. Nutr Cancer, 2000, 37(1): 49—54.

[17] Churchill M, Chadburn A, Bilinski R T, *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.

[18] Mohan R, Sivak J, Ashton P, *et al*. Curcuminoids inhibit the angiogenic response stimulated by fibroblast growth factor-2, including expression of matrix metalloproteinase gelatinase B[J]. J Biol Chem, 2000, 275(14): 10405—10412.

(编辑　陈聪连)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net