新型环状单羰姜黄素类似物的合成及其抗乳腺癌活性研究Δ

冯先虎[1*]，陈泳洁[1]，陈　林[1]，侯　益[2]，曹婉君[1]，苏　强[1#]（1.首都医科大学附属北京安贞医院南充医院·南充市中心医院药学部，四川 南充　637500；2.中江县人民医院临床药学科，四川 德阳　618100）

中图分类号　R914；R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）05-0563-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.05.10

摘　要　目的　设计并合成单羰基姜黄素类似物，并考察其抗乳腺癌活性。**方法**　通过羟醛缩合反应获得单羰基姜黄素类似物F1、F2和F3，采用MTT法检测其抗肿瘤（包括人乳腺癌细胞MCF-7和人肺癌细胞A549）活性[以半数抑制浓度（IC_{50}）评估]，并与姜黄素进行比较。根据生物信息学分析方法分别获取F1、F2和F3作用于乳腺癌的第一核心蛋白，并进行分子对接验证。采用细胞实验进一步考察高、中、低浓度（16、8、4 μmol/L）的F1、F2和F3对MCF-7细胞中对应第一核心蛋白以及中浓度的F1、F2和F3对细胞中剪切型胱天蛋白酶3（cleaved-caspase-3）表达的影响。**结果**　与姜黄素相比，F1、F2和F3对A549、MCF-7细胞的IC_{50}（F2对A549细胞的IC_{50}除外）均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$），其中F2对MCF-7细胞的IC_{50}最小，为（9.67±1.27）μmol/L。生物信息学分析结果显示，F1、F2和F3与其对应第一核心蛋白表皮生长因子受体（EGFR）、蛋白激酶B（AKT）、AKT的亲和力指数分别为5.909 2、8.402 5和6.486 6。高浓度的F1可显著降低MCF-7细胞中EGFR蛋白磷酸化水平（$P<0.01$），低、中、高浓度的F2和高浓度的F3均可显著降低MCF-7细胞中AKT蛋白磷酸化水平（$P<0.05$或$P<0.01$），中浓度的F1、F2、F3均可显著升高MCF-7细胞中cleaved-caspase-3蛋白表达水平（$P<0.01$）。**结论**　设计合成的单羰基姜黄素类似物F1、F2、F3均具有良好的抗乳腺癌活性，其中F2的抗乳腺癌活性更好。

关键词　姜黄素；单羰基姜黄素类似物；乳腺癌；羟醛缩合反应；生物信息学；分子对接；细胞凋亡

Synthesis and anti-breast cancer activity of novel cyclic mono-carbonyl curcumin analogues

FENG Xianhu[1], CHEN Yongjie[1], CHEN Lin[1], HOU Yi[2], CAO Wanjun[1], SU Qiang[1]（1. Dept. of Pharmacy, Beijing Anzhen Nanchong Hospital, Capital Medical University & Nanchong Central Hospital, Sichuan Nanchong 637500, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, Zhongjiang County People's Hospital, Sichuan Deyang 618100, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To design and synthesize mono-carbonyl curcumin analogues (MCACs) and investigate the activities of them against breast cancer. **METHODS** The analogues F1, F2, and F3 were obtained by aldol condensation reaction, and their antitumor activities (including the activities of human breast cancer cell MCF-7 and human lung cancer cell A549) were detected by MTT assay [evaluated with half inhibitory concentration (IC_{50})]. The results of MTT assay were compared with those of curcumin. Bioinformatics methods were used to collect the core targets of analogues F1, F2 and F3 acting on breast cancer, and then molecular docking verification was carried out. The cell experiments were conducted to investigate the effects of high, medium and low concentrations (16, 8, 4 μmol/L) of F1, F2 and F3 on the expression of the first core target protein as well as the effects of medium concentration of F1, F2 and F3 on the expression of cleaved-caspase-3. **RESULTS** Compared with curcumin, IC_{50} of analogues F1, F2 and F3 to A549 and MCF-7 cells (except for IC_{50} of analogue F2 to A549 cells) were decreased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$); among them, IC_{50} of analogue F2 to MCF-7 cell was the lowest, being (9.67±1.27) μmol/L. Bioinformatics analysis showed that index of affinity of analogues F1, F2 and F3 with the first core target epidermal growth factor receptor (EGFR), protein kinase B (AKT) and AKT were 5.909 2, 8.402 5 and 6.486 6, respectively; high concentration of F1 could significantly reduce the phosphorylation level of EGFR protein in MCF-7 cells ($P<0.01$), while low, medium, and high concentrations of F2 and high concentration of F3 could significantly reduce the phosphorylation level of AKT protein in MCF-7 cells ($P<0.05$ or $P<0.01$). Medium concentration of F1, F2, and F3 could significantly increase the expression level of cleaved-caspase-3 protein in MCF-7 cells ($P<0.01$). **CONCLUSIONS** Designed and synthesized MCACs F1, F2 and F3 all have good anti-breast cancer activity, and F2 has better anti-breast cancer activity.

KEYWORDS　curcumin; mono-carbonyl curcumin analogues; breast cancer; aldol condensation reaction; bioinformatics; molecular docking; cell apoptosis

乳腺癌是一个全球性的健康问题，也是癌症死亡的主要原因之一[1]。当前，乳腺癌的治疗方式除了早期手术切除外，化疗依然是其主要治疗方式[2]。然而传统化疗药物在乳腺癌治疗过程中，仍然面临着不良反应严重

Δ**基金项目**　四川省自然科学基金项目（No.2022NSFSC0711）；南充市科技项目（市校科技战略合作专项）（No.22SXQT0166）

＊**第一作者**　药师，硕士。研究方向：创新药物研究与制剂开发。E-mail：15283826125@163.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师。研究方向：抗肿瘤药物的耐药机制。E-mail：187169442@qq.com

和患者易耐药、易复发以及中位生存率低等问题。近年来，从天然植物或者传统中药中寻找抗肿瘤活性单体越来越受到研究人员的关注[3]。据统计，1981－2019年美国FDA批准的247种抗癌药物中，有18种来自天然产物，有44种为天然产物衍生物[4]。因此，从天然植物或传统中药中寻找抗肿瘤活性单体对开展新药研究意义重大。

姜黄素是从中药姜黄中提取的一种活性单体，具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化和抗衰老等药理作用，是一种极具潜力的中药活性单体[5]。研究发现，姜黄素可通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖和新生血管形成、逆转耐药以及免疫调节等多种机制干预肿瘤进程[6－7]。但是姜黄素存在不稳定、生物利用度低的问题，这主要与其β-二酮结构有关。相关研究发现，通过单羰基取代不稳定的β-二酮可以获得更稳定的单羰基姜黄素类似物[8]。早在1992年，Markaverich等[9]研究发现，使用环己酮来取代β-二酮的单羰基姜黄素类似物能够显著抑制乳腺癌MCF-7细胞的增殖。此外，通过*N*-取代哌啶酮、*S*-取代噻喃酮来取代β-二酮的单羰基姜黄素类似物能够进一步增强抗肿瘤活性，并显著改善类似物的药代动力学参数[10－11]。因此，以姜黄素为母体结构合成单羰基姜黄素类似物是改善姜黄素不稳定性的重要手段。基于此，本研究以姜黄素β-二酮为研究切入点，结合前期研究设计合成一系列新型小分子化合物，筛选其抗肿瘤活性并初步揭示其抗乳腺癌的作用机制，以期为进一步开发抗乳腺癌药物和研究同类型单羰基姜黄素类似物提供优良的先导化合物。

1　材料

1.1　细胞株

人乳腺癌细胞MCF-7、人肺癌细胞A549分别由四川大学临床医学院及西南医科大学附属医院肿瘤科提供。

1.2　主要药品与试剂

四氢噻喃-4-酮、四氢吡喃酮、环戊酮、4-羟基-3，5-二甲基苯甲醛（批号分别为T121984、T107483、C108567、H1929182，纯度≥97%）均购自阿拉丁试剂（上海）有限公司；冰醋酸（批号C15026336，纯度99.5%）购自成都市科隆化学品有限公司；MTT（批号ST1537，纯度98%）购自北京索莱宝科技有限公司；RPMI 1640培养基、胎牛血清（批号分别为6124112、BS-1101-2）均购自美国Gibco公司；兔源蛋白激酶B（protein kinase B，AKT）、磷酸化AKT（p-AKT）、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）、磷酸化EGFR（p-EGFR）、剪切型胱天蛋白酶3（cleaved-caspase-3）、β-肌动蛋白（β-actin）单克隆抗体（批号分别为4691T、4060、4267T、3777、WL01992、8457）均购自美国CST公司。

1.3　主要仪器

8045型液相色谱-质谱联用仪购自日本Shimadzu公司；Bruker AV Ⅲ 400型核磁共振仪购自布鲁克（北京）科技有限公司；i160型CO_2细胞孵箱、Synergy H1酶标仪均购自美国Bio-Tek公司；CKX53型倒置显微镜购自日本Olympus公司；5702型低速离心机购自德国Eppendorf公司。

2　方法

2.1　单羰基姜黄素类似物的合成与表征

根据羟醛缩合反应合成单羰基姜黄素类似物。将硫酸与氯化钠制备成的氯化氢气体通入无水冰醋酸中，得饱和氯化氢醋酸溶液。将4-羟基-3，5-二甲基苯甲醛（3.47 mmol）分别与四氢噻喃-4-酮、四氢吡喃酮、环戊酮（1.735 mmol）溶解在饱和氯化氢醋酸溶液中，室温下搅拌反应12 h，静置24 h后，过滤；滤渣用纯水和无水乙醇先后洗涤3次，洗涤物经真空干燥后，分别得到化合物F1、F2和F3，具体合成路线见图1。配制化合物F1、F2和F3的氘代二甲基亚砜（DMSO）溶液，采用核磁共振仪测定其氢谱；配制化合物F1、F2、F3的甲醇溶液，采用液相色谱-质谱联用仪测定3种化合物的分子量。

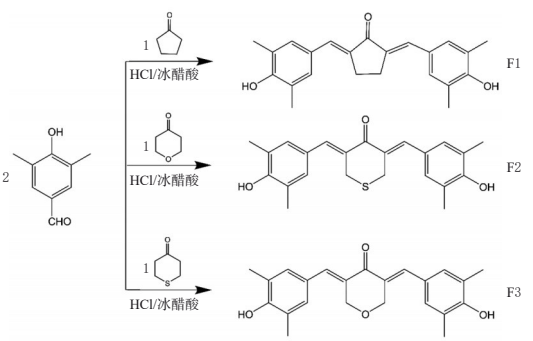


图1　单羰基姜黄素类似物的合成路线图

2.2　单羰基姜黄素类似物的抗肿瘤活性测定

采用RPMI 1640培养基对人乳腺癌细胞MCF-7、人肺癌细胞A549进行培养（培养条件为5%CO_2、37 ℃）。将处于对数生长期的MCF-7、A549细胞以每孔3×10^3～4×10^3个的密度接种在96孔板中，孵育24 h；分别加入不同浓度（3.75、7.5、15、30、60 μmol/L，浓度根据预实验结果设置）的F1、F2、F3和姜黄素，每个浓度平行4个复孔；培养24 h或48 h后，向每个孔中加入5 mg/mL MTT试剂，采用比色法测定各孔光密度值并计算半数抑制浓度（half inhibitory concentration，IC_{50}），以评估F1、F2、F3和姜黄素的抗肿瘤活性。IC_{50}值越小，抗肿瘤活性越强。

2.3　生物信息学分析

采用ChemDraw软件分别构建化合物F1、F2和F3的化学结构式以及SMILES结构式，利用SwissTargetPrediction（http://swisstargetprediction.ch/）、PharmMapper（http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/）数据库分别检索F1、F2和F3的靶点，并通过UniProt数据库（https://www.uniprot.org/）获得靶点基因，去除重复项后获得化合物F1、F2和F3的靶点信息。

利用GeneCards（https://www.genecards.org/）、DisGeNET（https://www.disgenet.org/）和OMIM（https://

omim.org/）数据库，以关键词“breast cancer”进行检索；在GeneCards数据库中，设置疾病靶点的筛选条件为相关性得分值≥2倍中位数，去除重复项后得到乳腺癌相关靶点信息。将各化合物的靶点与乳腺癌靶点进行比对，取交集靶点，然后将交集靶点分别导入STRING数据库，采用Cytoscape软件进行蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）分析，并以节点度值大于2倍中位数、中介中心性和接近中心性均大于中位数筛选各化合物的核心靶点。在PDB数据库（https://www.rcsb.org/）中下载度排名第1位的核心蛋白（简称“第一核心蛋白”）的3D结构PDB格式文件，与F1、F2和F3分别进行分子对接，经能量最小化处理后，进行虚拟复合蛋白相互作用成像，并计算亲和力指数，当亲和力指数大于7.00时，表明化合物与蛋白的结合活性较强。

2.4 细胞实验验证

采用高、中、低浓度（16、8、4 μmol/L，浓度根据预实验结果设置）的F1、F2和F3处理MCF-7细胞（密度为3×10^3～4×10^3个/mL）24 h，另设不加药物处理的对照组，每个浓度平行3个复孔。采用RIPA裂解液对MCF-7细胞进行裂解，离心后收集总蛋白，蛋白变性处理后进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳，转膜，以5%脱脂奶粉孵育2 h，加入AKT、EGFR、p-AKT、p-EGFR、β-actin一抗（稀释度分别为1∶2 000、1∶2 000、1∶1 000、1∶1 000、1∶1 000）在4 ℃下孵育过夜；采用TBST洗涤3次，加入相应二抗（稀释度为1∶5 000）在室温下孵育3 h。采用ECL试剂对蛋白曝光成像，采用凝胶图像分析成像系统进行分析，以目的蛋白与磷酸化蛋白的灰度值比值表示目的蛋白的磷酸化水平，以考察F1、F2和F3对细胞中其对应第一核心蛋白表达的影响。另外，采用F1、F2和F3（8 μmol/L，浓度根据预实验结果设置）处理MCF-7细胞（密度为3×10^3～4×10^3个/mL）24 h，另设不加药物处理的对照组，每个浓度平行3个复孔，同上述方法检测细胞中cleaved-caspase-3的表达水平，以cleaved-caspase-3与内参蛋白β-actin的灰度值比值表示cleaved-caspase-3的蛋白表达水平，以考察各化合物对凋亡下游蛋白的影响。

2.5 统计学方法

采用GraphPad Prism 8.0软件进行统计分析。数据以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 单羰基姜黄素类似物结构表征

F1产率为12.2%，分子式为$C_{23}H_{24}O_3$，$C_{23}H_{24}O_3$[M+H]$^+$-MS实验值为349.176 7，计算值为349.179 8；^{1}H-NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.90（s，2H），7.27（s，2H），7.27（s，4H），3.02（t，4H），2.22（s，12H），推测其为2，5-双（(*E*)-4-羟基-3，5-二甲基亚苄基）环戊-1-酮。

F2产率为25%，分子式为$C_{23}H_{24}O_3S$，$C_{23}H_{24}O_3$ S[M+H]$^+$-MS实验值为381.149 9，计算值为381.151 9；^{1}H-NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.83（s，2H），7.48（s，2H），7.14（s，4H），3.36（s，4H），2.20（s，12H），推测其为3，5-双（(*Z*)-4-羟基-3，5-二甲基亚苄基）四氢-4*H*-硫吡喃-4-酮。

F3产率为15%，分子式为$C_{23}H_{24}O_4$，$C_{23}H_{24}O_4$ [M+H]$^+$-MS实验值为365.171 9，计算值为365.174 7；^{1}H-NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.94（s，2H），7.52（s，2H），7.04（s，4H），4.87（s，4H），2.20（s，12H），推测其为3，5-双（(*E*)-4-羟基-3，5-二甲基亚苄基）四氢-4*H*-吡喃-4-酮。

3.2 单羰基姜黄素类似物抗肿瘤活性测定结果

作用24、48 h后，与姜黄素相比，F1、F2和F3对A549、MCF-7细胞的IC_{50}（F2作用于A549细胞24 h的IC_{50}除外）均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$），具有一定时间依赖趋势，且对MCF-7细胞的抗肿瘤活性更明显，其中F2对MCF-7细胞的IC_{50}最小（作用48 h），为（9.67±1.27）μmol/L。结果见表1。

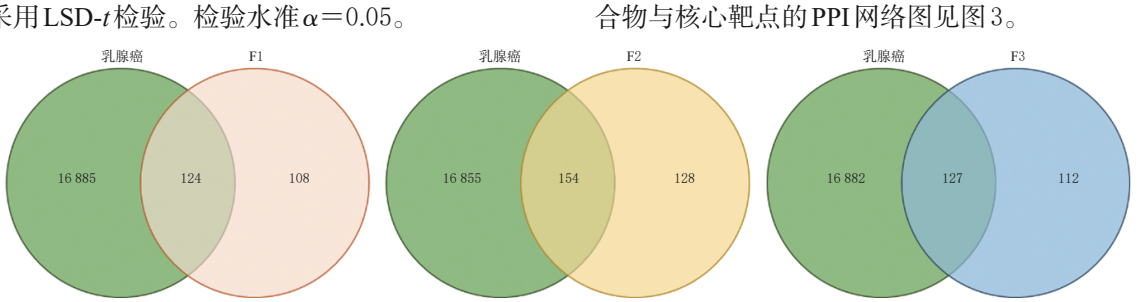
表1 各化合物对A549、MCF-7细胞的IC_{50}比较（$\bar{x}\pm s$，$n=4$，μmol/L）

化合物	A549细胞		MCF-7细胞	
	24 h	48 h	24 h	48 h
F1	25.57±1.34[a]	16.74±0.56[b]	20.80±2.20[b]	16.61±2.98[b]
F2	62.19±11.98	28.97±1.89[a]	18.82±1.33[b]	9.67±1.27[b]
F3	23.52±2.07[a]	12.80±0.41[b]	23.22±3.01[a]	10.19±1.62[b]
姜黄素	37.90±3.24	34.73±1.52	37.91±2.35	22.00±1.77

a：与姜黄素比较，$P<0.05$；b：与姜黄素比较，$P<0.01$。

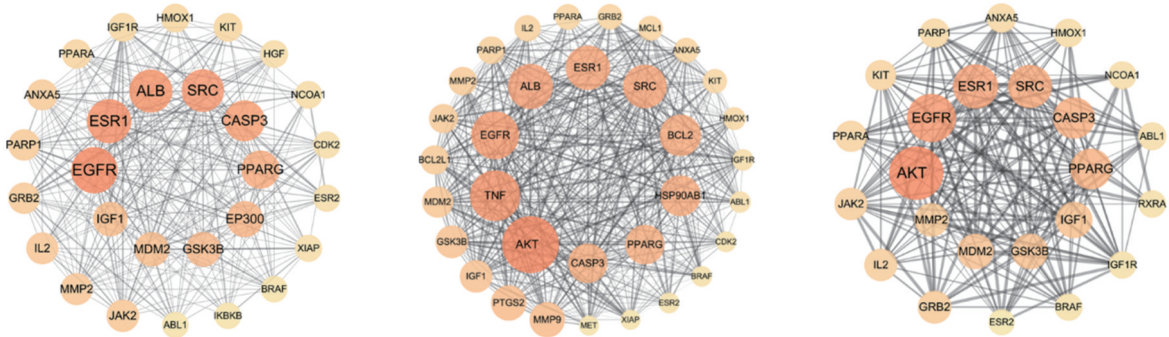
3.3 生物信息学分析结果

将F1、F2和F3的靶点分别与乳腺癌靶点进行比对，分别得到124、154、127个交集靶点（图2）。利用Cytoscape软件建立PPI网络，筛选出F1、F2和F3治疗乳腺癌的核心靶点分别有28、33、24（去除孤立靶点）个，各化合物对应的第一核心蛋白分别是EGFR、AKT、AKT。各化合物与核心靶点的PPI网络图见图3。



A. F1与乳腺癌　B. F2与乳腺癌　C. F3与乳腺癌

图2 各化合物靶点与乳腺癌靶点的交集靶点图



A. F1 与核心靶点　　B. F2 与核心靶点　　C. F3 与核心靶点

图3　各化合物与核心靶点的PPI网络图

3.4　分子对接结果

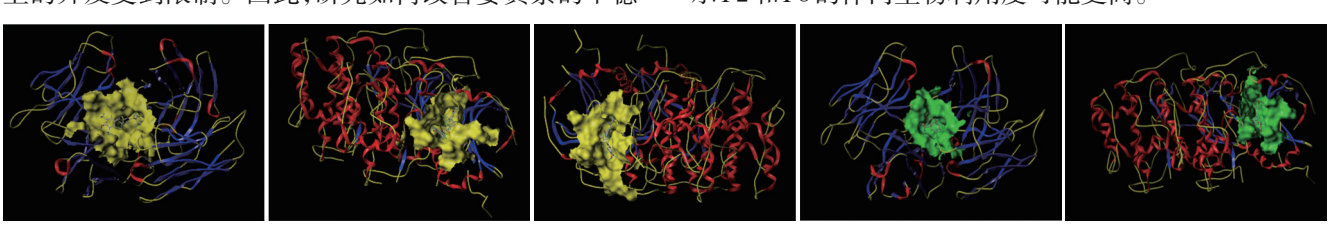
分子对接结果显示，F1 与 EGFR 的亲和力指数为 5.909 2，F2 与 AKT 的亲和力指数为 8.402 5，F3 与 AKT 的亲和力指数为 6.486 6，姜黄素与 EGFR、AKT 的亲和力指数为 6.107 9、6.889 7。具体分子对接模拟图见图 4。

3.5　细胞实验验证结果

由图 5 可知，与对照组相比，高浓度的 F1 可显著降低 MCF-7 细胞中 EGFR 蛋白磷酸化水平（$P<0.01$），低、中、高浓度的 F2 和高浓度的 F3 均可显著降低 MCF-7 细胞中 AKT 蛋白磷酸化水平（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），中浓度的 F1、F2、F3 均可显著升高 MCF-7 细胞中 cleaved-caspase-3 蛋白表达水平（$P<0.01$）。

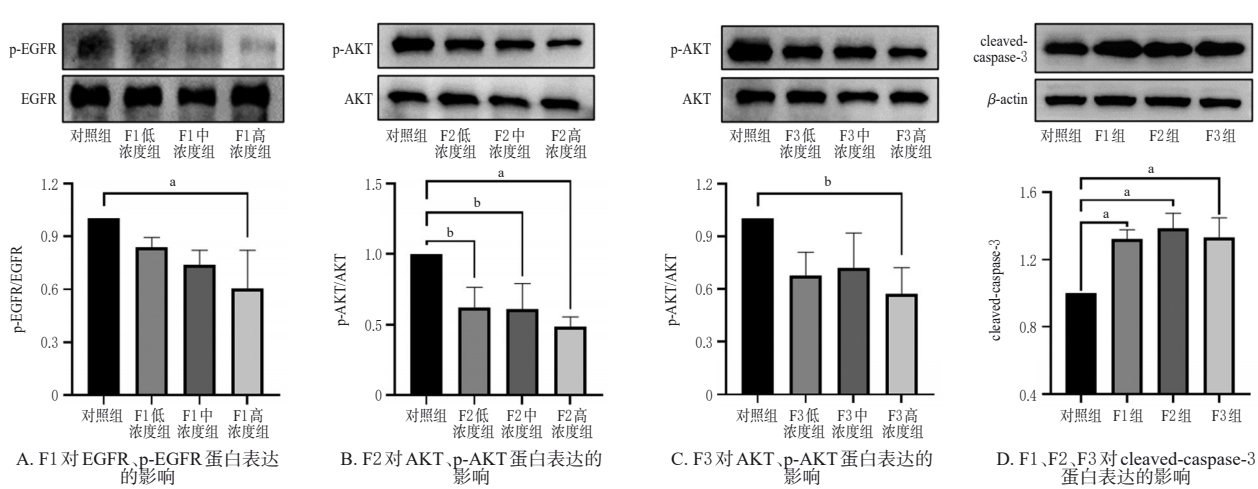
4　讨论

姜黄素具有良好的抗肿瘤活性，但因其存在水溶性差、生物利用度低和结构不稳定等缺点，导致其在临床上的开发受到限制。因此，研究如何改善姜黄素的不稳定性具有重要意义。姜黄素的母核为 β-二酮结构，存在酮和烯醇式两种状态，并于酸碱环境下呈动态平衡[12]；同时，姜黄素的化学结构主要由芳基侧链、β-二酮、亚甲基以及不饱和碳链 4 个活性部分构成。因此，目前采用单羰基替换 β-二酮设计、合成的单羰基姜黄素类似物具有较好的稳定性[13]。本课题组前期研究发现，以 4-羟基-3，5-二甲基苯基为远端环设计的单羰基姜黄素类似物具有良好抗肿瘤活性[14]。因此，本研究以姜黄素为母体、4-羟基-3，5-二甲基苯基为远端环、单羰基为碳链进一步优化合成姜黄素类似物，得到 F1、F2 和 F3 化合物；进一步考察这 3 种化合物的抗肿瘤活性发现，相较于姜黄素，这 3 种化合物对人乳腺癌细胞 MCF-7、人肺癌细胞 A549 的抗肿瘤活性更强，其中 F3 对 A549 细胞的抗肿瘤活性最强，F2 对 MCF-7 细胞的抗肿瘤活性最强，这提示 F2 和 F3 的体内生物利用度可能更高。



A. F1 与 EGFR 对接　　B. F2 与 AKT 对接　　C. F3 与 AKT 对接　　D. 姜黄素与 EGFR 对接　　E. 姜黄素与 AKT 对接

图4　各化合物与核心蛋白的分子对接模拟图



A. F1 对 EGFR、p-EGFR 蛋白表达的影响　　B. F2 对 AKT、p-AKT 蛋白表达的影响　　C. F3 对 AKT、p-AKT 蛋白表达的影响　　D. F1、F2、F3 对 cleaved-caspase-3 蛋白表达的影响

a：与对照组比较，$P<0.01$；b：与对照组比较，$P<0.05$。

图5　各化合物对 EGFR、p-EGFR、AKT、p-AKT、cleaved-caspase-3 蛋白表达的影响

生物信息学分析对化合物的药理作用筛选具有重要的意义，本研究筛选出F1、F2和F3作用于乳腺癌排名第1位的核心靶点分别是EGFR、AKT、AKT。EGFR主要参与调控细胞的生长、增殖和分化，其异常的高表达与恶性肿瘤的增殖、血管生成、侵袭、转移及凋亡密切相关[15]。AKT在恶性肿瘤的发生、发展中具有重要作用，其可能机制包括促进肿瘤细胞增殖、调节自噬、影响肿瘤微环境等，因此，调控AKT活性可为临床治疗肿瘤提供途径[16]。本研究结果显示，F1与EGFR蛋白的亲和力指数虽然小于7.00，但高浓度F1仍可显著抑制MCF-7细胞中EGFR蛋白的磷酸化。这可能是由于分子对接时，F1未能取得与受体相互作用最有利的构象，导致亲和力指数较低。F2和F3同为六圆环单羰基取代母核，不同的是F2的4号位被硫基取代，F3的4号位被氧原子取代，其中F2与AKT的亲和力指数大于7.00，而F3与AKT的亲和力指数小于7.00，这可能是由于增加电子云密度或降低取代原子的电负性能够提高药物与AKT蛋白的结合能力。进一步的细胞验证实验发现，低、中、高浓度F2和高浓度F3均可显著抑制MCF-7细胞中AKT蛋白的磷酸化。caspase家族在细胞凋亡途径中具有重要调控作用，其中caspase-3是多种凋亡途径的共同下游效应部分[17]。因此，测定肿瘤细胞中活化的cleaved-caspase-3表达水平可考察药物对肿瘤细胞凋亡程度的影响。本研究结果显示，F1、F2和F3均可显著升高MCF-7细胞中cleaved-caspase-3蛋白表达水平，提示这3种化合物可能具有促进MCF-7细胞凋亡的作用。

综上所述，本研究以姜黄素为先导化合物设计合成了3种具有环状单羰基结构的姜黄素类似物F1、F2和F3，且这3种化合物均具有良好的抗乳腺癌活性。

参考文献

[1] WILL M, LIANG J, METCALFE C, et al. Therapeutic resistance to anti-oestrogen therapy in breast cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2023, 23(10): 673-685.

[2] THOMAS H R, HU B, BOYRAZ B, et al. Metaplastic breast cancer: a review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 182: 103924.

[3] WEI Z C, CHEN J, ZUO F, et al. Traditional Chinese medicine has great potential as candidate drugs for lung cancer: a review[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 300: 115748.

[4] 张梦瑶，雷碧黯，解伟，等. 中药单体抗乳腺癌作用机制进展[J]. 上海中医药杂志，2023，57(6)：26-40.
ZHANG M Y, LEI B X, XIE W, et al. Research progress on mechanism of anti-breast cancer action of Chinese herbal monomers[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2023, 57(6): 26-40.

[5] MARTINEZ-CIFUENTES M, WEISS-LOPEZ B, SANTOS L S, et al. Heterocyclic curcumin derivatives of pharmacological interest: recent progress[J]. Curr Top Med Chem, 2015, 15(17): 1663-1672.

[6] MING T Q, TAO Q, TANG S, et al. Curcumin: an epigenetic regulator and its application in cancer[J]. Biomedecine Pharmacother, 2022, 156: 113956.

[7] 管红婷，余成浩. 姜黄素抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊，2024，42(4)：143-151.
GUAN H T, YU C H. Research progress on anti-tumor mechanism of curcumin[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42(4): 143-151.

[8] CHAINOGLOU E, HADJIPAVLOU-LITINA D. Curcumin in health and diseases: Alzheimer's disease and curcumin analogues, derivatives, and hybrids[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 1975.

[9] MARKAVERICH B M, SCHAUWEKER T H, GREGORY R R, et al. Nuclear type Ⅱ sites and malignant cell proliferation: inhibition by 2, 6-bis-benzylidenecyclohexanones [J]. Cancer Res, 1992, 52(9): 2482-2488.

[10] TAN K L, ALI A, DU Y H, et al. Synthesis and evaluation of bisbenzylidenedioxotetrahydrothiopranones as activators of endoplasmic reticulum (ER) stress signaling pathways and apoptotic cell death in acute promyelocytic leukemic cells[J]. J Med Chem, 2014, 57(14): 5904-5918.

[11] SAZDOVA I, KEREMIDARSKA-MARKOVA M, DIMITROVA D, et al. Anticarcinogenic potency of EF24: an overview of its pharmacokinetics, efficacy, mechanism of action, and nanoformulation for drug delivery[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(22): 5478.

[12] BHANDARI S V, KUTHE P, PATIL S M, et al. A review: exploring synthetic schemes and structure-activity relationship (SAR) studies of mono-carbonyl curcumin analogues for cytotoxicity inhibitory anticancer activity[J]. Curr Org Synth, 2023, 20(8): 821-837.

[13] ZHAO C G, LIU Z G, LIANG G. Promising curcumin-based drug design: mono-carbonyl analogues of curcumin (MACs)[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(11): 2114-2135.

[14] WEN J, ZHAO L M, LI Z H, et al. Preparation and anti-colon cancer effect of a novel curcumin analogue (CA8): *in vivo* and *in vitro* evaluation[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1464626.

[15] 陈金铭，蒋清华，陈喆，等. EGFR在三阴性乳腺癌中的作用及靶向治疗研究进展[J]. 肿瘤，2023，43(10)：829-838.
CHEN J M, JIANG Q H, CHEN Z, et al. Research advances in the roles of EGFR and targeted therapy in triple negative breast cancer[J]. Tumor, 2023, 43(10): 829-838.

[16] 李娜，邓茜，蒋建军. Akt信号通路在肿瘤中调控机制的研究进展[J]. 医学综述，2022，28(9)：1718-1723.
LI N, DENG Q, JIANG J J. Research progress of Akt signaling pathway in regulatory mechanism in tumor[J]. Med Recapitul, 2022, 28(9): 1718-1723.

[17] LIU J J, WU F Z, WANG M H, et al. Caspase-3-responsive fluorescent/photoacoustic imaging of tumor apoptosis [J]. Anal Chem, 2023, 95(25): 9404-9408.

（收稿日期：2024-07-10　修回日期：2024-12-31）
（编辑：唐晓莲）