

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.28.008
文章编号: 1005-8982 (2017) 28-0041-04

综述

中药活性成分——姜黄素抗乳腺癌的 基础研究新进展

吕艳, 李翀, 耿强

(天津中医药大学第一附属医院 病理科, 天津 300381)

摘要: 乳腺癌已成为中国女性最常罹患的恶性肿瘤, 肿瘤绿色治疗已成为趋势, 所以, 研发“增效减毒”的抑制乳腺癌细胞增殖的药物对乳腺癌治疗具有十分重要的意义。姜黄素作为中草药姜黄根茎的活性提取物, 因其有效抑制乳腺肿瘤细胞增殖, 改善患者预后, 有效减轻乳腺癌化疗后反应, 正被越来越多的研究人员和临床医生青睐, 成为研究的焦点。该文就姜黄素抑制乳腺癌增殖的分子机制, 姜黄素剂型和载药系统, 姜黄素联合放疗和化疗增效减毒的体内外实验研究进展进行综述。

关键词: 姜黄素; 乳腺癌; 多重耐药; 化疗增敏; 辐射敏化作用

中图分类号: R739.9

文献标识码: A

New development of fundamental research on curcumin as active ingredients of traditional Chinese medicine in breast cancer therapy

Yan Lü, Chong Li, Qiang Geng

(Department of Pathology, the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China)

Abstract: Breast cancer has become one of the most frequently-occurred malignant tumors among Chinese women, while green therapy has turn into a new trend of tumor treatment. Therefore, exploration of new anti-cancer drugs has important significance for treatment of breast cancer. Curcumin, as an active ingredient of turmeric, was paid more attention by researchers and doctors, due to its inhibition of tumor cell proliferation, improving prognosis, reducing the reaction after chemotherapy. This article summarized the new research development of breast cancer cell's proliferative inhibition mechanisms of drug delivery system of curcumin, function of synergy and attenuation of curcumin allying with chemotherapy and radiotherapy.

Keywords: curcumin; breast cancer; multi-drug resistant; chemosensitization; radiosensitization

乳腺癌是中国女性最常罹患的恶性肿瘤之一。常用的化疗药物在有效抑制肿瘤生长的同时, 其毒副作用对乳腺癌患者的生活质量也产生了严重的负面影响。因此, 近年来肿瘤“绿色治疗”是基础和临床研究的趋势, 研发“增效减毒”的乳腺癌治疗药物成为临床和科研的热点。我国作为中药大国, 运用中医药治疗肿瘤是我国肿瘤治疗领域的特色和优势。

姜黄素是从姜科植物姜黄、莪术等的根茎中提取得到的多酚类化合物, 为姜黄的主要活性成分, 是植物界少有的二酮类化合物, 分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$ ^[1], 是临床常用的中药饮片, 主要用于胸胁刺痛、闭经、风湿肩臂疼痛、跌打肿痛等症的中医治疗。现代医学研究证实姜黄素具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等多种药理学作用。在抗肿瘤领域研究探索表明^[2], 姜黄素对乳腺

收稿日期: 2016-12-26

癌细胞增殖、侵袭和转移具有显著抑制作用。

那么姜黄素治疗乳腺癌有哪些优势？姜黄素与放、化疗联用如何实现“减毒增效”？如何逆转多药耐药乳腺癌患者的治疗困境？本文基于近年来国内外的一些研究成果，对这些问题做一综述。

1 姜黄素抑制乳腺癌细胞增殖的作用

细胞周期调节紊乱导致细胞单克隆性增殖是肿瘤发生的主要原因之一。姜黄素通过多种分子生物学机制阻滞细胞周期进程，抑制乳腺癌细胞增殖，主要机制有：①调控细胞周期蛋白。姜黄素通过下调细胞周期蛋白、S 期激酶相关蛋白、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶的表达和上调 P21、P27 蛋白表达等机制将肿瘤细胞周期阻滞在 G₁/S 或 G₂/M 期^[3]。②终止有丝分裂。姜黄素通过抑制微管蛋白聚合，阻止纺锤体的形成，使有丝分裂活动终止^[4]。③调控细胞信号传导蛋白水平。姜黄素通过下调乳腺癌细胞转录激活因子及核转录因子（nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B）表达和抑制磷酸化的细胞外信号调节激酶、磷酸化的核转录因子- κ B（phosphorylated nuclear transcription factor- κ B, p-NF- κ B）和磷酸化信号蛋白的表达，阻碍细胞信号的传递，抑制乳腺癌细胞的增殖^[5]。

姜黄素诱导乳腺癌细胞凋亡的途径是多元化的，其主要机制有：①作用于细胞凋亡信号通路。大剂量姜黄素可以增加活化的多聚 ADP-核糖聚合酶、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶和 Bax 的表达，降低 Bcl-2 的表达，诱导 MDA-MB-231/Her2 细胞的凋亡^[6]。②非细胞凋亡途径。姜黄素通过促使线粒体和内质网的膨胀和融合，发生细胞凋亡^[7]。③与端粒酶有关的途径。在乳腺癌 MCF-7 细胞中，姜黄素通过下调人端粒酶催化亚单位的表达降低端粒酶的活性，使细胞凋亡率增加^[8]。

乳腺癌细胞间的黏附性降低，同时，乳腺癌细胞外基质（extracellular matrix, ECM）之间的黏附性增加是其发生侵袭转移的 2 个必需条件。然而，HUANG 等^[9]发现姜黄素通过 NF- κ B-Snail 信号通路来抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 波形蛋白表达和增强 E 钙黏附素的表达，导致乳腺癌细胞运动及侵袭能力的降低。姜黄素类化合物能够抑制 NF- κ B 与 DNA 结合活性，使其调节的细胞间黏附分子的表达降低，从而抑制 MDA-MB-231 的侵袭转移^[10]。KIM 等^[11]发现姜

黄素能够抑制乳腺癌整合素及其靶蛋白，阻止乳腺癌细胞由原发部位向远处器官转移。

ECM 的降解是乳腺癌转移的关键步骤。姜黄素通过下调乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）—MMP2、MMP9 的表达及上调组织金属蛋白酶抑制剂，抑制其对 ECM 的降解，降低乳腺癌侵袭转移的能力^[12]。姜黄素类化合物还能够抑制膜 I 型基质金属蛋白酶、趋化因子受体和尿激酶型纤溶酶原激活物及其受体的表达，上调尿激酶型纤溶酶原激活物抑制剂水平，降低 MDA-MB-231 的侵袭能力^[13]。肿瘤血管形成是肿瘤增殖及浸润转移的重要条件，而血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）是调节肿瘤血管形成的关键因子。CHAKRABORTY 等^[14]发现在人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞株裸小鼠模型中，姜黄素通过抑制骨桥蛋白对转录激活因子的激活作用，使 VEGF 的表达降低，从而抑制肿瘤血管的形成。

2 姜黄素剂型在乳腺癌治疗中的优势和局限性的体现

目前，以姜黄素为主要成分的治疗肿瘤的药物（柚格利）已经进入 SFDA 新药的申报相关流程，预计在未来将成为国内首款将姜黄素用于治疗肿瘤方面疾病的药物。姜黄素在治疗乳腺癌中的主要局限性体现在：水溶性低，稳定性差，口服利用度低，为保持一定的血药浓度以达到临床疗效，只能频繁给药，但是口服姜黄素对胃肠道刺激性大，并且大部分代谢失活；在体外也容易被氧化，难以进行静脉给药，目前也没有稳定性较好的剂型。因此寻求新的载药系统，提高其生物利用度是亟待解决的难题。

姜黄素目前的常见剂型包括：微囊或微球、微乳、脂质体、固体分散体、滴丸、包合物和洗脱支架等。随着纳米技术的深入发展，越来越多的学者尝试将纳米颗粒与姜黄素相结合，制成姜黄素-纳米颗粒，载药系统有脂质纳米载体、聚乳酸/羟基乙酸纳米载体^[15]等，另外还有一些溶剂法制成的微球和微囊，例如：聚乙烯吡咯烷酮、壳聚糖载体等^[16]，这些剂型或载药系统有效提高了姜黄素溶出率，降低其在体内的代谢消除率，增进其生物利用度。

微球技术作为一种新型给药技术，具有明显的缓释作用，提高药物的稳定性，载药微球目前已经成为广大学者研究热点^[17]。有研究表明^[18]，采用缩聚法

制得的姜黄素微球平均粒径为 $39.9\mu\text{m}$, 缓释作用明显, 但缺点是载药量和包封率都较低, 而以明胶为载体的姜黄素微球对载药量和包封率都有明显改善, 并保持了良好的缓释作用, 而且延长了姜黄素的有效期。微乳是口服药物的常见剂型, 可增加疏水性药物溶解度和胃肠道吸收率。将姜黄素制成的微乳直径仅 50nm , 可增加姜黄素的水溶解度^[19]。包合物是一种分子的空间结构中全部或部分包入另一种分子而成, 又称分子胶囊。 β -环糊精包合物可以增强药物稳定性, 增加药物的溶解度和溶出速率。 β -环糊精及其衍生物对姜黄素增溶和荧光增强作用, 其中以羟丙基- β -环糊精对姜黄素的增溶作用最显著^[20]。联氨基-姜黄素脂质体纳米颗粒是采用薄膜分散法制成, 直径 150nm 的颗粒, 具有抑制 MDA-MB-231 细胞增殖、侵袭和转移能力^[21], 此外, 聚乙二醇-聚己内酯制成的姜黄素包合物对乳腺癌细胞 MCF-7 也有更显著的抑制作用^[22]。

3 姜黄素联合放化疗的增敏减毒作用

尽管乳腺癌放化疗的治疗取得了显著的成效, 但是, 乳腺癌多药耐药难题以及放疗射线的严重副作用导致每年有大量患者复发、转移和死亡。姜黄素逆转多重耐药的优势体现为联合放化疗治疗的增敏和减毒作用。

乳腺癌常用化疗药物包括: 紫杉类, 包括紫杉醇; 蒽环类, 包括阿霉素和表阿霉素; 铂类, 包括顺铂、卡铂和奥沙利铂等以及去甲长春花碱类。

紫杉醇作为乳腺癌化疗首选药物, 耐药问题的出现严重限制其临床应用。有研究表明^[23]: 姜黄素协同紫杉醇应用, 可以有效抑制耐药发生, 其主要机制与姜黄素抑制 P 糖蛋白过度表达, 增加肿瘤细胞内紫杉醇药物浓度, 提高紫杉醇生物利用度有关。姜黄素与紫杉醇联用处理三阴性乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 细胞均比单独应用紫杉醇产生更显著的抑制增殖和诱导凋亡作用^[24]。另外, 姜黄素也可下调乳腺癌细胞 MCF-7 细胞株 Survivin 表达, 降低乳腺癌细胞对表阿霉素的耐药性, 达到逆转耐药的效果^[25]。FERGUSON 等^[26]发现姜黄素可以降低氟尿嘧啶对乳腺癌细胞的细胞毒作用, 进而允许更大剂量和更长时间的氟尿嘧啶化疗, 增强化疗效果。姜黄素还能通过调节 PKC、端粒酶、NF- κ B 和组蛋白去乙酰化酶增强乳腺癌细胞对环磷酰胺的敏感性^[27]。顺铂作为乳腺癌常用抗癌

药物之一, 在临床应用中常出现耐药现象, 目前认为: DNA 修复功能增强, 抵消了顺铂抑制 DNA 修复的作用是顺铂耐药最重要的机制之一。瓣状核酸内切酶在 DNA 复制和修复中发挥着关键作用^[28]。最新的一项研究表明: 姜黄素与顺铂联用后可增强乳腺癌细胞对顺铂的药物敏感性, 逆转耐药的机制被认为是 FEN1 发挥着重要作用^[29]。

放射治疗是乳腺癌治疗的重要手段, 但是, 副反应的不良影响, 导致放射剂量受限, 影响治疗效果。近年来, 不少研究着力探寻姜黄素联合放疗治疗恶性肿瘤的临床疗效, 在肺癌, 前列腺癌和宫颈癌^[30-32]等方面取得很大进展。在乳腺癌治疗领域, 许多体外实验研究也表明姜黄素联合射线照射具有比单独射线更强的细胞增殖抑制作用, 例如: 姜黄素抑制 PI3K/AKT 通路下游的相关癌基因表达, 增加 MDA-MB-231 乳腺癌细胞株对射线的敏感性, 表明姜黄素对乳腺癌细胞化疗具有增敏作用^[25]。姜黄素通过调控 NF- κ B 通路的相关靶基因表达, 增强缺氧环境下 MCF-7 细胞对放射线的敏感性。此外, 姜黄素还通过下调 VEGF 和 MMP-9 蛋白的表达增强了乳腺癌裸鼠移植瘤对放射线的敏感性^[33]。

综上所述, 姜黄素作为中药活性成分, 为乳腺癌的“绿色治疗”提供了新思路, 但是目前姜黄素在乳腺癌中的研究多集中在基础研究阶段, 缺乏更有说服力的临床试验。虽然研发了很多的姜黄素剂型和载药系统, 但是大部分剂型仍缺乏很好的稳定性, 载药量也未达到满意效果, 一定程度限制了它的临床用途。所以提高姜黄素的生物利用度和进行大样本的临床试验是目前亟待解决的问题。随着研究纵向和横向的拓展, 姜黄素必将为乳腺癌的治疗带来更美好的前景。

参 考 文 献:

- [1] NAGARAJU G P, ALIYA S, ZAFAR S F, et al. The impact of curcumin on breast cancer[J]. Integr Biol (Camb), 2012, 4(9): 996-1007.
- [2] SHEHZAD A, LEE J, LEE Y S. Curcumin in various cancers[J]. Biofactors, 2013, 39(1): 56-68.
- [3] 杨芳, 刘少琼, 禹正杨, 等. 姜黄素调控结肠癌 SW480 细胞 skp2-p27kip 通路的研究 [J]. 中医药导报, 26(16): 35-40.
- [4] 江金环, 刘莉, 皮江, 等. 姜黄素通过调控微管系统干扰 HepG2 细胞周期研究 [J]. 中草药, 44(9): 1144-1148.
- [5] MEHTA K, PANTAZIS P, MCQUEEN T, et al. Antiproliferative effect of curcumin (diferuloylmethane) against human breast tumor cell lines[J]. Anticancer Drugs, 1997, 8(5): 470-481.

- [6] SUN S H, HUANG H C, HUANG C, et al. Cycle arrest and apoptosis in MDA-MB-231/Her2 cells induced by curcumin[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 690(1-3): 22-30.
- [7] CHIU T L, S U C C. Curcumin inhibits proliferation and migration by increasing the Bax to Bcl-2 ratio and decreasing NF-kappaBp65 expression in breast cancer MDA-MB-231 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2009, 23(4): 469-475.
- [8] BANERJEE M, SINGH P, PANDA D. Curcumin suppresses the dynamic instability of microtubules, activates the mitotic checkpoint and induces apoptosis in MCF-7 cells[J]. *FEBS J*, 2010, 277(16): 3437-3448.
- [9] HUANG T, CHEN Z, FANG L. Curcumin inhibits LPS-induced EMT through downregulation of NF-kappaB-Snail signaling in breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(1): 117-124.
- [10] YODKEEREE S, AMPASAVATE C, SUNG B, et al. Demethoxycurcumin suppresses migration and invasion of MDA-MB-231 human breast cancer cell line[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 627(1-3): 8-15.
- [11] KIM H I, HUANG H, CHEEPALA S, et al. Curcumin inhibition of integrin (alpha6beta4)-dependent breast cancer cell motility and invasion[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2008, 1(5): 385-391.
- [12] ZHOU Q M, SU S B, ZHANG H, et al. Regulation of protein kinases on signal pathway in breast cancer cell MCF-7 by curcumin[J]. *Zhong Yao Cai*, 2009, 32(5):728-732.
- [13] YOON M J, KIM E H, LIM J H, et al. Superoxide anion and proteasomal dysfunction contribute to curcumin-induced paraptosis of malignant breast cancer cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(5): 713-726.
- [14] CHAKRABORTY G, JAIN S, KUNDU G C. Osteopontin promotes vascular endothelial growth factor-dependent breast tumor growth and angiogenesis via autocrine and paracrine mechanisms [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(1): 152-161.
- [15] 朱志新, 钱颖, 曹青日, 等. 姜黄素-PLGA 纳米粒的制备与药效学评价 [J]. *中成药*, 2011, 33(5): 776-779.
- [16] 许东晖, 王胜, 梅雪婷, 等. 聚乙烯吡咯烷酮 K30 对姜黄素的增溶作用研究 [J]. *中药材*, 2011, 30(8): 465-468.
- [17] 高振坤, 薛艳飞, 薛蕾. 正交试验法优选姜黄素白蛋白微球的制备工艺 [J]. *中药材*, 35(3): 485-487.
- [18] 林媚, 林晨, 刘洋. 姜黄素微球的制备及缓释性能研究 [J]. *福建医科大学学报*, 2010, 44(3): 178-181.
- [19] 崔晶, 翟光喜, 娄红祥. 姜黄素微乳的研制及其性质研究 [J]. *中国药学杂志*, 2005, 40(24): 1877-1880.
- [20] 李香, 林秀丽. β -环糊精及其衍生物对姜黄素的增溶和荧光增强作用 [J]. *中国医药工业杂志*, 2008, 39(3): 194-198.
- [21] 任玉国, 张凤梅, 王敏, 等. 联氨基姜黄素脂质体纳米颗粒对乳腺癌细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(1): 16-18.
- [22] 罗志慧, 杨洪钦, 何逸鹏, 等. 姜黄素纳米粒子抑制乳腺癌细胞 MCF-7 活性的光学检测 [J]. *福建师范大学学报 (自然科学版)*, 2014, 30(3): 43-46.
- [23] 王寅声, 李晓智, 沈杰, 等. 姜黄素对乳腺癌 MCF-7 与 MCF-7/DOX 细胞中 P-糖蛋白表达的影响及其机制研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(7): 769-774.
- [24] 齐瑞芳, 石瑞丽, 吕军, 等. 姜黄素联合紫杉醇在体内外可协同降低乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移能力并降低 MMP9 表达 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(1): 83-85.
- [25] LABBOZZETTA M, NOTARBARTOLO M, POMA P, et al. Curcunin as a possible lead compound against hormone-independent, multidrug resistant breast cancer[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 51(11): 1155-1165.
- [26] FERGUSON J E, ORLANDO R A. Curcumin reduces cytotoxicity of 5-Fluorouracil Treatment in Human Breast Cancer Cells[J]. *J Med Food*, 2014, 23(11): 245-248.
- [27] ROYT M, MUKHERJEE S, SARKAR R, et al. Curcumin sensitizes chemotherapeutic drugs via modulation of PKC, telomerase, NF-kappaB and HDAC in breast cancer[J]. *Ther Deliv*, 2011, 2(10): 1275-1293.
- [28] WANG J, ZHOU L, LI Z, et al. YY1 suppresses FEN1 overexpression and drug resistance in breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(23): 245-250.
- [29] 邹娇, 陈彬, 李强. 姜黄素对乳腺癌细胞顺铂敏感性的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(16): 1809-1814.
- [30] FOULADBAKHS H J M, DAVIS J E, YARANDI H N. A pilot study of the feasibility and outcomes of yoga for lung cancer survivors[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2014, 41(2): 162-174.
- [31] 朱惠平, 张全安, 苏沐. 姜黄素对人前列腺癌细胞放疗增敏作用的实验研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(18): 27-30.
- [32] SINGH M, SINGH N. Molecular mechanism of curcumin induced cytotoxicity in human cervical carcinoma cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 325(1/2): 107-119.
- [33] WANG H, NIU G L, ZHANG S Y, et al. Effect of curcumin on radiosensitization on xenograft tumor of breast cancer of MDA-MB-231 cells in nude mice[J]. *China Oncology*, 2012, 22(5): 342-346.

(张蕾 编辑)