

# 姜黄素治疗三阴乳腺癌的研究进展

刘 瑶<sup>1</sup> 齐广莹<sup>2</sup> 任亚萍<sup>3</sup> 通讯作者

1 桂林医学院基础医学院 2 桂林医学院肿瘤与免疫重点实验室 3 桂林医学院组织胚胎学教研室 广西桂林 541004

**【摘要】**在全世界女性中，乳腺癌是最高发的癌症，也是导致女性死亡数最多的癌症。其中，三阴乳腺癌(Triple-negative breast cancer, TNBC)在乳腺癌各个亚型中恶性程度最高，治疗效果较差，还有预后差、易复发、易转移、生存期短等特点。姜黄素(Curcumin)是从姜黄属(*Curcuma longa* L.)植物根茎中提取的天然多酚产品。姜黄素具有消炎抗凝、防止氧化、降低血脂、预防治疗肿瘤和免疫调节的功效，近年来学者们相继研究和证实姜黄素在三阴乳腺癌中的抗性作用，抑制肿瘤细胞增殖、促进其凋亡，并且研究人员开始深入挖掘其作用的分子机制。现就姜黄素和三阴乳腺癌的研究进展作一综述。

**【关键词】**姜黄素；三阴乳腺癌

**【中图分类号】**R737.9

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1005-4596(2021)06-190-03

在全世界女性中，乳腺癌是最高发的癌症。2018年，全球新诊断的女性乳腺癌病例数估计为210万，约占女性癌症病例的四分之一。在亚洲、非洲乃至南美等国家，乳腺癌的发病率一直处于上升阶段，导致女性死亡病例数逐年上升，每年有超过4万名女性因此死亡<sup>[1]</sup>。随着我国经济社会的不断发展，近年来我国乳腺癌发病率也呈现明显上升趋势，数据显示，我国每年新增乳腺癌约21万，是全球平均增速的2倍，而5年生存率却低于较多国家<sup>[2]</sup>。乳腺癌是具有高度特异性、侵袭性的恶性肿瘤。其中，三阴乳腺癌(Triple-negative breast cancer, TNBC)在乳腺癌各个亚型中恶性程度最高，治疗效果较差，还有预后差、易复发、易转移、生存期短等特点<sup>[3]</sup>。TNBC是指雌激素受体(Estrogen receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone receptor, PR)及人类上皮细胞生长因子受体2(HER-2)三者皆表达呈阴性的乳腺癌亚型。目前，临床上对乳腺癌的治疗主要包括手术、放疗、化疗、内分泌治疗及分子靶向治疗等五个方面<sup>[4]</sup>。其中，手术结合放化疗的综合治疗为主要治疗手段。除此之外，药物治疗也是重要的抗癌方法。但是目前的药物毒性大，副作用多，在抗癌地同时严重影响了患者的生存质量。所以，寻找一种对乳腺癌治疗效果佳又毒性小的药物势在必行。姜黄素(Curcumin)姜黄素具有消炎抗凝、防止氧化、降低血脂、预防治疗肿瘤和免疫调节的作用，近年来的研究开始证实姜黄素在三阴乳腺癌中的抗性作用，抑制肿瘤细胞增殖促进其凋亡<sup>[5]</sup>，并且研究人员开始深入挖掘其作用分子机制。现综述如下：

## 1 姜黄素的特性

姜黄素是从姜黄属(*Curcuma longa* L.)植物根茎中提取的天然多酚产品，是姜黄的主要活性成分，多被用作香料，天然染料。姜黄在印度和中国的古代传统医学实践中均显示出优异的药理安全性，已经在传统的亚洲医学中使用了数千年。姜黄素的抗癌作用已经在体外和体内文献中进行了广泛的研究，其显示出了对多种癌细胞，如乳腺癌、胰腺癌、肺癌和前列腺癌的选择性毒性，并涉及了多种并行的信号通路<sup>[6]</sup>。因其药理安全性以及对多种信号通路产生的影响，比如姜黄素能抑制肿瘤细胞的增殖，阻滞细胞周期，引起癌细胞凋亡或自噬，姜黄素被视为理想的抗癌预防剂或增敏剂。姜黄素能抑制分泌MMP-2,9(基质金属蛋白酶-2,9)，抑制表达NF- $\kappa$ B(核转录因子- $\kappa$ B)、HIF-1(缺氧诱导因子-1)、AP-1(活化蛋白-1)、iNOS(诱导型一氧化氮合成酶)、STAT-3(信号转导和转录激活因子3)和COX-2(环氧化酶-2)，下调Wnt/ $\beta$ -catenin, Notch, PI3K/Akt/mTOR, MAPK通路等<sup>[7]</sup>；且姜黄素能与多种抗癌药物联合使用提高化疗的敏感性和抗

癌作用。因此，许多学者认为以姜黄素为基础的治疗可能是一个很有前途的治疗策略。

## 2 姜黄素治疗三阴乳腺癌的研究进展

### 2.1 三阴性乳腺癌及其治疗进展

根据乳腺癌细胞表面存在的三种受体：ER(雌激素受体)、PR(孕激素受体)和HER-2(人类上皮细胞生长因子受体2)。早在2000年，科学家就进行了乳腺癌的分子分型<sup>[8]</sup>，且各个亚型的恶性程度皆不同：Luminal A型：ER+或PR+，HER2-；Luminal B型：ER+或PR+，HER2+；HER阳性型：HER2+/ER-/PR-；基底细胞样型：HER2-/ER-/PR-<sup>[9]</sup>。其中三阴乳腺癌(Triple-negative breast cancer, TNBC)，即基底细胞样型的五年生存率最低，约为10%-20%，而在我国约为18.26%<sup>[10]</sup>。

因为TNBC细胞的特殊性，它们无特异的细胞表面受体存在，并不适合内分泌或抗HER-2治疗，所以临床上针对三阴乳腺癌的主要治疗手段还是手术结合化疗的综合治疗。虽然已经开发出包括化学疗法，免疫疗法和激酶抑制剂在内的新疗法，但是它们的作用仍然只是微不足道的，和其他三型乳腺癌比起来，三阴乳腺癌的疗效是最差的，治疗成功率也很低，中位生存率不足2年<sup>[11]</sup>。因此，急需研发针对三阴乳腺癌的新治疗方法，评估新的靶向药物，并将其用于早期诊断和肿瘤特异性治疗。

### 2.2 姜黄素对三阴性乳腺癌细胞的影响

在植物化学物质中，姜黄素被认为是治疗乳腺癌的首选药物，因为据报道，姜黄素在癌症患者的II期临床试验中是安全和可靠的<sup>[12]</sup>。在乳腺癌中，姜黄素抑制乳腺癌的细胞增殖、细胞周期、血管生成和侵袭。总的来说，姜黄素在不同的乳腺癌细胞系[MCF7, BT474和T47D(ER+, PR+, HER2-), MDA-MB-231, MDA-MB-468和HCC1806(ER-, PR-, HER2-)]<sup>[13]</sup>中的抗肿瘤活性已经得到了研究。姜黄素已被证明可通过复杂的分子信号网络杀死乳腺癌，包括ER和HER2途径，姜黄素不仅对ER+的乳腺癌细胞有抑制增殖作用，还能抑制ER-的三阴乳腺癌细胞，而且，三阴乳腺癌细胞对姜黄素比激素依赖的乳腺癌细胞更为敏感<sup>[14, 15]</sup>。

Sun等<sup>[15]</sup>研究表明，将姜黄素在30 $\mu$ mol/L的浓度下，作用MDA-MB-231细胞48h，ERK和EGFR的表达明显降低，表明姜黄素抑制TNBC细胞的生长可能是通过抑制EGFR的表达，激活PI3K/Akt信号通路调节下游蛋白P27, P21, caspase-3, caspase-9。同样，单虎等<sup>[16]</sup>报道姜黄素降低了三阴乳腺癌细胞的增殖能力，深入研究表明，G2/M期阻滞使CDC25和CDC2表达减少，P21表达增加。除此之外，

它通过降低 BCL2/BAX 比率和延迟 Akt/mTOR 磷酸化活化 caspase-3 来诱导癌细胞凋亡。除此之外,国内外学者发现,不同浓度的姜黄素还能通过上调 TIMP1, 4 (基质金属蛋白酶组织抑制因子 1, 4)、抑制 MMP-2, 9 (基质金属蛋白酶-2, 9) 的表达来抑制三阴乳腺癌的侵袭转移<sup>[17]</sup>表明姜黄素的抗癌作用可能与癌细胞侵袭转移的作用机制密切相关。上述研究结论不一,有待进一步探索。

### 2.3 姜黄素联合其他治疗方法对三阴性乳腺癌细胞的影响

槲皮素和姜黄素的组合可剂量依赖性地增强 BRCA1 的表达,可通过与多种分子靶标相互作用而赋予针对微生物、癌症、炎症和氧化剂的生物活性,并通过诱导 BRCA1 启动子的组蛋白乙酰化来抑制三阴乳腺癌细胞的存活和迁移<sup>[18]</sup>。将姜黄素与编码癌相关抗原 Mage-b 的减毒李斯特菌疫苗联合应用,可显著提高三阴乳腺癌模型 4T1 中的 CD4 和 CD8 T 细胞应答。这项研究提出,姜黄素通过逆转肿瘤诱导的免疫抑制增强了疫苗抗转移的效力<sup>[19]</sup>。一项回顾性研究报告称,姜黄素与静脉内维生素 C (IVC) 的结合延长了三阴乳腺癌晚期患者的 PFS 和 OS<sup>[20]</sup>。姜黄素是通过下调 FABP5 /PPAR $\beta$  /  $\delta$  途径来恢复了 TNBC 细胞的维甲酸抗性<sup>[21]</sup>。它还可以通过抑制胸苷酸合酶介导的 NF- $\kappa$ B 信号传导使 TNBC 细胞对 5-氟尿嘧啶敏感<sup>[22]</sup>。研究报道,姜黄素与丝裂霉素一起通过减少 GRP58 介导的 DNA 交联来减少药物诱导 MDA-MB-231 细胞的副作用<sup>[23]</sup>。

### 3 载有姜黄素的新型纳米粒和脂质体的应用

尽管姜黄素作为天然药物在癌症治疗中具有巨大潜力,但是姜黄素的水溶性低和稳定性差,在体内的吸收差、代谢快且消除快,阻碍了其向临床的过渡,从而导致生物利用度较差,限制了其在癌症治疗中的治疗应用。而克服这些药代动力学限制的一些策略就是通过开发稳定的姜黄素衍生物化合物以及开发纳米载体<sup>[24]</sup>。

基因工程改造的胎盘来源的间充质干细胞与可溶形式的 TRAIL 和姜黄素负载的壳聚糖-NP 的组合可以有效地递送姜黄素,并显著抑制三阴乳腺癌小鼠模型中的肿瘤生长<sup>[25]</sup>。同样,EGF 共轭磷脂 NPs-姜黄素抑制了三阴乳腺癌细胞 MDA-MB-468 的存活和集落形成能力<sup>[26]</sup>。注射 EGF-姜黄素-NP (10 mg / kg)可延缓肿瘤生长三周以上 3 周 (59.1%)<sup>[27]</sup>。透明质酸 (HA) 包裹的维生素 E 低聚物,通过 CD44 依赖性凋亡途径选择性杀死三阴乳腺癌细胞,而肝脏和脾脏的摄取量最小<sup>[27]</sup>。用卟啉姜黄素包裹的纳米颗粒可用于重塑促癌 TAMs 和抑制 STAT3 活性<sup>[28]</sup>。Greish 等<sup>[29]</sup> 研究中合成了 Fe<sup>3+</sup>-姜黄素 (Fe-Cur<sub>3</sub>) 和 Cu<sup>2+</sup>-姜黄素 (CD) 复合物,然后通过 SMA 胶束封装 CD, 以此进行了实验研究,结果显示姜黄素-铜复合物的封装改善了其抗癌活性,而在三阴乳腺癌小鼠模型中没有明显的不良影响,也解决了姜黄素体内稳定性和向靶组织输送的问题。这些结果为纳米制剂在增强药物输送和增加姜黄素衍生物的潜在治疗功效方面的价值提供了证据和见识。

### 4 结语

乳腺癌的发病率与死亡率居女性肿瘤之首,而越来越多的实验证实了姜黄素在乳腺癌中的治疗作用,且姜黄素不良反应小,毒性低,其衍生物和新型纳米粒、脂质体药物的应用更是使其备受青睐。但姜黄素对肿瘤细胞的具体作用机制依然缺乏足够的理论依据,相信随着各项研究地进展,我们能探索出姜黄素在各种恶性肿瘤中地治疗方法,为攻克肿瘤这一医学难题提供思路。

### 参考文献

- [1]Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68(6): p. 394-424.
- [2]Allemani, C., et al., Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 2018. 391(10125): p. 1023-1075.
- [3]Yao, D., et al., Design, synthesis and biological evaluation of novel tetrahydrothieno [2,3-c]pyridine substituted benzoyl thiourea derivatives as PAK1 inhibitors in triple negative breast cancer. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2020. 35(1): p. 1524-1538.
- [4]郑新宇, 王秋丽. 2015 年欧洲肿瘤内科学会《原发性乳腺癌诊断、治疗及随访指南》解读 [J]. *中国实用外科杂志*, 2016.36(07):763-770.
- [5]Tan, B.L. and M.E. Norhaizan, Curcumin Combination Chemotherapy: The Implication and Efficacy in Cancer. *Molecules*, 2019. 24(14).
- [6]Devassy, J.G., I.D. Nwachukwu and P.J. Jones, Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. *Nutr Rev*, 2015. 73(3): p. 155-65.
- [7]Kunnumakkara, A.B., et al., Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways. *Clin Sci (Lond)*, 2017. 131(15): p. 1781-1799.
- [8]Perou, C.M., et al., Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000. 406(6797): p. 747-52.
- [9]张百红, 岳红云. 乳腺癌的分子分型 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2014, 41(04):270-272.
- [10]Thakur, K.K., D. Bordoloi and A.B. Kunnumakkara, Alarming Burden of Triple-Negative Breast Cancer in India. *Clin Breast Cancer*, 2018. 18(3): p. e393-e399.
- [11]区俊文等, 姜黄素对三阴乳腺癌 MDA-MB-468 细胞凋亡的作用 [J]. *海南医学*, 2019.30(11):1361-1364.
- [12]Malla, R.R., et al., Breast Tumor Microenvironment: Emerging target of therapeutic phytochemicals. *Phytomedicine*, 2020. 70: p. 153227.
- [13]Song, X., et al., Molecular targets of curcumin in breast cancer (Review). *Mol Med Rep*, 2019. 19(1): p. 23-29.
- [14]Hallman, K., et al., The effects of turmeric (curcumin) on tumor suppressor protein (p53) and estrogen receptor (ERalpha) in breast cancer cells. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2017. 9: p. 153-161.
- [15]Sun, X.D., X.E. Liu and D.S. Huang, Curcumin induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells by inhibition of EGFR expression. *Mol Med Rep*, 2012. 6(6): p. 1267-70.
- [16]Hu, S., et al., Curcumin inhibits proliferation and promotes apoptosis of breast cancer cells. *Exp Ther Med*, 2018. 16(2): p. 1266-1272.
- [17]Hassan, Z.K. and M.H. Daghestani, Curcumin effect on MMPs and TIMPs genes in a breast cancer cell line. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012. 13(7): p. 3259-64.
- [18]Kumari, S., et al., Synergistic enhancement of apoptosis by coralyne and paclitaxel in combination on MDA-MB-231

(下转第 193 页)

发生原因主要与医务人员使用胰岛素不规范;患者及家属对有关预防低血糖反应知识的缺乏有关。低血糖的治疗方案,应依据发作频率、程度及个体情况而定,若每次低血糖在每日的同一时间发作,则需重新制定治疗及饮食方案。

### 7.2 过敏反应

极少数人可有寻麻疹、血管精神性水肿、紫癜等。可用抗组织胺类药物,重者需调换胰岛素类型,或采用脱敏治疗。

### 7.3 胰岛素性水肿

多发生在胰岛素控制不良,糖代谢显著失调,经胰岛素治疗迅速的到控制是出现。可自然消退,给患者低盐饮食,限制水摄入,必要是予利尿剂。

### 7.4 局部反应

注射部位发生红肿、发痒、硬结、皮下脂肪萎缩等,据报道有 1 例自行注射胰岛素的病人,腹部及右臀分别有 8cm×8cm、6cm×6cm 的皮肤凹陷。采用高纯度胰岛素制剂,注射部位轮替,可防止其发生。

### 7.5 胰岛素抵抗

一般指每日胰岛素需要量在 200U 以上。多在应用胰岛素 1 个月后可发生抵抗,原因是抗体形成,与胰岛素结合使之失去活性,或可能感染、皮下吸收不好引起。常于数月以至一

年内自行消失,可更换不同种胰岛素或较纯制剂。

### 7.6 注射疼痛

为减轻药液温度对皮下组织的冷刺激,抽取药液后放置室温下 5-10 分钟再注射;用酒精消毒皮肤要在蒸发后再注射;穿刺时要两快一慢;使用标准胰岛素注射器。

内容:主要治疗胰岛素作用及副作用、名称、剂量、存储要求、注射方法、低血糖的症状及治疗、咨询联系电话或网址等。胰岛素疗法的教育的重要性,日渐引起人们的重视。大量文件显示,通过胰岛素疗法教育,提高了病人对胰岛素的认识,对稳定血糖、延缓并发症的发生起到了良好效果。

### 参考文献

- [1] 孙美红,管芝玲.瓶内胰岛素反复抽吸后安全使用时间的研究[J].齐鲁护理杂志,2001(4)
- [2] 袁彬娥,周六平,张加庆.B-D 胰岛素注射器重复使用的方法及安全性探讨,1996(3)
- [3] 赖滨,郭妍,高淑英.Ⅱ型糖尿病患者胰岛素注射笔治疗的临床观察,1996(4)
- [4] 范丽凤.糖尿病患者应用胰岛素治疗的护理进展[J].实用护理杂志 1997(2)
- [5] 周佳.胰岛素注射部位的选择 1999(4)2007(6)

(上接第 189 页)

[1] 戴珍珍.优质护理人文关怀在重度卵巢过度刺激综合征早孕患者中的应用[J].健康之路,2018,16(5):158-158.

[2] 邓媛.综合护理干预在重度卵巢过度刺激综合征病人中的应用[J].全科护理,2018,16(02):198-199.

[3] 吕群玉,黄苏敏,姜兰兰.采用舒适护理模式对中重度卵巢过度刺激综合征患者的护理效果观察[J].中国实用医

药,2017,12(34):162-164.

[4] 林巧红,柳晓璐,项桂芳,等.护理干预在预防卵巢过度刺激综合征患者发生血栓中的应用效果[J].国际护理学杂志,2018,37(20):2785-2788.

[5] 邹雄姿,林晓斌,卓龙彩,等.重度卵巢过度刺激综合征的前瞻性护理效果评价[J].国际医药卫生导报,2019,25(4):664-666.

(上接第 191 页)

a triple-negative breast cancer cell line. J Cell Biochem, 2019. 120(10): p. 18104-18116.

[19] Singh, M., et al., Curcumin improves the therapeutic efficacy of Listeria(at)-Mage-b vaccine in correlation with improved T-cell responses in blood of a triple-negative breast cancer model 4T1. Cancer Med, 2013. 2(4): p. 571-82.

[20] Kim, S., et al., Berberine Suppresses Cell Motility Through Downregulation of TGF-beta1 in Triple Negative Breast Cancer Cells. Cell Physiol Biochem, 2018. 45(2): p. 795-807.

[21] Thulasiraman, P., D.J. McAndrews and I.Q. Mohiudddin, Curcumin restores sensitivity to retinoic acid in triple negative breast cancer cells. BMC Cancer, 2014. 14: p. 724.

[22] Vinod, B.S., et al., Mechanistic evaluation of the signaling events regulating curcumin-mediated chemosensitization of breast cancer cells to 5-fluorouracil. Cell Death Dis, 2013. 4: p. e505.

[23] Zhou, Q.M., et al., Curcumin improves MMC-based chemotherapy by simultaneously sensitising cancer cells to MMC and reducing MMC-associated side-effects. Eur J Cancer, 2011. 47(14): p. 2240-7.

[24] Yoon, M.J., et al., Stronger proteasomal inhibition and higher CHOP induction are responsible for more effective

induction of paraptosis by dimethoxycurcumin than curcumin. Cell Death Dis, 2014. 5: p. e1112.

[25] Kamalabadi-Farahani, M., et al., Anti-tumour effects of TRAIL-expressing human placental derived mesenchymal stem cells with curcumin-loaded chitosan nanoparticles in a mice model of triple negative breast cancer. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2018. 46(sup3): p. S1011-S1021.

[26] Jung, K.H., et al., Targeted therapy of triple negative MDA-MB-468 breast cancer with curcumin delivered by epidermal growth factor-conjugated phospholipid nanoparticles. Oncol Lett, 2018. 15(6): p. 9093-9100.

[27] Wang, Z., et al., CD44 directed nanomicellar payload delivery platform for selective anticancer effect and tumor specific imaging of triple negative breast cancer. Nanomedicine, 2018. 14(4): p. 1441-1454.

[28] Zhang, X., et al., Hydrazinocurcumin Encapsulated nanoparticles "re-educate" tumor-associated macrophages and exhibit anti-tumor effects on breast cancer following STAT3 suppression. PLoS One, 2013. 8(6): p. e65896.

[29] Greish, K., et al., Curcumin(-)Copper Complex Nanoparticles for the Management of Triple-Negative Breast Cancer. Nanomaterials (Basel), 2018. 8(11).