

姜黄素抗肿瘤血管生成分子机制研究进展

高文¹, 何彦津², 梁凤鸣¹

作者单位:¹(300192)中国天津市,天津中医药大学第一附属医院眼科;²(300000)中国天津市,天津医科大学眼科医院
作者简介:高文,女,毕业于天津医科大学,硕士,主治医师,研究方向:眼肿瘤。

通讯作者:何彦津,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:眼肿瘤. yanjinhe88@gmail.com

收稿日期:2015-11-15 修回日期:2016-02-15

Advancement on effects of curcumin for molecular mechanism of anti-tumor-angiogenesis

Wen Gao¹, Yan-Jin He², Feng-Ming Liang¹

¹Department of Ophthalmology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300192, China; ²Eye Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300000, China

Correspondence to: Yan-Jin He. Eye Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300000, China. yanjinhe88@gmail.com

Received:2015-11-15 Accepted:2016-02-15

Abstract

• Curcumin as one kind of phenolic pigment extracted from dietary spice turmeric, has various pharmacological activity, which including anti-inflammatory, antioxidation, anticoagulation, hypolipidemic, anti-atherosclerotic, antineoplastic and antimutagenicity. Inducing apoptosis of tumor cells is one of the mechanisms of anti-tumor as well as anti-tumor-angiogenesis. The mechanisms of anti-angiogenesis include effecting the proliferation and apoptosis of vascular endothelial cell; inhibiting the expression of angiogenesis-promoting factor, such as inhibiting vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor to inhibit the formation of angiogenesis of tumor; reducing the activity of matrix metalloproteinases (MMPs) and acting through the phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) signaling pathway, the mechanism of which is to down-regulating the PI3K/AKT and MAPK pathways in order to down-regulating VEGF, Ang-1, Ang-2, VEGFR-2 and etc. Further research for effects of curcumin for mechanism of anti-tumor-angiogenesis will lay the foundation of more effective therapy on anti-tumor-angiogenesis, which is useful for prevention and treatment of cancer.

• KEYWORDS: curcumin; angiogenesis of tumor; vascular endothelial growth factor; matrix metalloproteinases; phosphatidylinositol-3-kinase

Citation: Gao W, He YJ, Liang FM. Advancement on effects of curcumin for molecular mechanism of anti-tumor-angiogenesis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(3):466-468

摘要

姜黄素是从姜黄中提取的一种酚类色素,具有多种药理活性,具有抗炎、抗氧化、抗凝、降血脂、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤、抗突变作用,其抗癌作用机制不但与诱导肿瘤细胞凋亡相关,抗血管生成也是姜黄素抗肿瘤机制之一,主要机制为抑制血管内皮细胞增殖并促进其凋亡;抑制血管生成促进因子的表达,如通过抑制血管内皮生成因子(VEGF)及其对应受体,从而抑制肿瘤血管生成;降低基质金属蛋白酶(MMPs)的活性;通过磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)信号途径抑制肿瘤血管形成;其机制为下调PI3K/AKT和促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径,从而下调VEGF、Ang-1、Ang-2、VEGFR-2等。深入探讨姜黄素抗肿瘤血管生成的作用机制将为更有效的切断肿瘤血供奠定基础,有利于恶性肿瘤的防治。

关键词:姜黄素;肿瘤血管生成;血管内皮生成因子;基质金属蛋白酶;磷脂酰肌醇-3-激酶

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.3.15

引用:高文,何彦津,梁凤鸣.姜黄素抗肿瘤血管生成分子机制研究进展.国际眼科杂志2016;16(3):466-468

0 引言

姜黄素(curcumin)是从姜黄中提取的一种植物多酚,广泛用于食品上色和佐味。经研究证实,其药理作用主要有抗炎、抗氧化、抗凝、降血脂、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤、抗突变等。姜黄素的抑癌作用机制与诱导肿瘤细胞凋亡有关,它是通过调控抑癌基因、癌基因及其蛋白的表达、诱导细胞周期停滞及调控细胞凋亡信号等途径实现^[1-2]。近年研究表明,抗血管生成也是姜黄素抗肿瘤机制之一,血管生成是肿瘤发生发展的重要因素,并为肿瘤细胞进入循环转移、扩散提供便利,寻找其作用靶点是研究热点,因此,现将姜黄素抗血管生成的分子机制综述如下。

1 抑制血管内皮细胞增殖并促进其凋亡

血管生成是在已有的血管网基础上,局部细胞通过分裂、芽生、扩展、延伸等机制,成熟为有内皮细胞的血管网。内皮细胞分裂和增殖是肿瘤血管生成的物质基础。目前研究已证实姜黄素具有直接抑制血管内皮细胞增殖并促进其凋亡的作用,显著抑制人脐静脉内皮细胞(HUVECs)增殖,使细胞周期停滞于G₀/G₁期,诱导其凋亡并呈剂量和时间依赖性^[3]。研究显示姜黄素在1、5、10μmol/L时,对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的增殖和细胞周期的影响,表明姜黄素能抑制HUVECs的DNA的

合成,也可以抑制纤维原细胞生长因子和内皮代偿性增生刺激的 HUVECs 的生长。HUVECs 的转移增殖和分化导致血管形成,容易诱导和促进肿瘤发生^[4]。有研究^[5]应用流式细胞术检测浓度为 5 ~ 160 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素对 HUVECs 凋亡的影响,结果显示:姜黄素作用 24h 后, HUVECs 凋亡率分别为 5.5% ~ 29.8%,与对照组 2.1% 的凋亡率相比,均有显著性差异。Gururaj 等^[6]体外实验中发现姜黄素减少 HUVECs 数量,并不是因为姜黄素对这些细胞毒性所致,而是诱导了细胞的凋亡。

2 抑制血管生成促进因子的表达

肿瘤血管生成过程存在血管生成因子与抑制因子之间的平衡失调。血管内皮生长因子(VEGF)是主要的血管生成促进因子,通过结合其相应受体介导血管生成。另外,血管生成素-1(Ang-1)和血管生成素-2(Ang-2)是另一类促血管生成因子(angiotensins)家族成员,他们只结合 Tie-2 受体,调控血管稳定信号。血管生成抑制因子主要为血小板抑制素(TSP),它一方面可以直接抑制内皮细胞的迁移和诱导内皮细胞凋亡,另一方面拮抗血管生成促进因子的作用。总之,VEGF/VEGFR、angiotensins/Tie-2 以及 TSP 共同调节肿瘤血管的生长成熟和衰退过程。

目前,体内外实验研究均表明姜黄素的抗血管生成效应与血管生成因子密切相关。Gururaj 等^[6]采用腹膜血管生成尿囊绒毛膜两种体内血管生成分析系统,证实姜黄素能下调腹水肿瘤细胞(EAT)和内皮细胞促血管生成因子的表达,体外实验中,姜黄素呈时间依赖性(0 ~ 24h)抑制 EAT 细胞 VEGF-1 和 VEGF-2 的基因表达,以及抑制成纤维细胞瘤中 VEGF-1 和 VEGF-2 的基因及人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中 KDR(VEGF-2)基因的表达。El-Azab 等^[7]研究发现,姜黄素具有抗肿瘤血管生成作用,可通过抑制 VEGF 及其对应受体,明显抑制荷瘤小鼠艾氏腹水癌细胞形成实体肿瘤的血管形成,说明姜黄素是一种特异性血管生成抑制剂。何静等^[8]通过 Transwell 侵袭实验证实,姜黄素在下调人乳腺癌 MCF-7 细胞 VEGF-C 表达的同时,侵袭性也明显被抑制,并呈剂量依赖性。李勇等^[9]研究了姜黄素对肝癌细胞系(HepG2), β -连环蛋白信号通路的影响,提示姜黄素确实可抑制肝癌细胞中 VEGF 的基因表达,从而抑制肝癌组织缺氧诱导的血管形成和肝癌细胞生长转移。

3 降低基质金属蛋白酶的活性

基质金属蛋白酶(MMPs)是一组结构相似、功能复杂的锌离子依赖性蛋白溶解酶,与肿瘤的发生、发展直接相关。以往人们基于对 MMPs 溶解细胞外基质和基底膜作用的有限认识,只是强调 MMPs 在肿瘤浸润生长和远处转移过程中扫除“障碍”的重要作用,而近来的研究表明,MMPs 的生物学功能远非如此简单,它们在肿瘤原发灶和转移癌的持续生长以及肿瘤血管生成过程中同样起着极其关键的作用。迄今为止,MMPs 在肿瘤发生、发展中的作用机制至少包括以下 3 点:(1)溶解细胞外基质和基底膜,直接为瘤细胞移行扫除障碍;这是最早认识的作用。(2)调控肿瘤细胞的黏附能力:MMPs/TIMPs 比例关系的变化可以改变肿瘤细胞的黏附表型。(3)调控肿瘤血管生成因子:研究表明,基质金属蛋白酶可裂解纤溶酶原从而生成 Angiostatin——一种内源性的强效血管生成抑制剂^[10]。

据资料报道,姜黄素无论是局部给药还是口服给药均具有明确的抗血管生成作用^[11]。研究发现,姜黄素可以通过抑制细胞信号传导通路的方式影响细胞中 MMP-3、MMP-9、MMP-13 两种基质金属蛋白酶的基因转录^[12-13]。另有研究证明,姜黄素可直接与血管生成过程起关键作用的另一种膜性金属蛋白酶——氨基肽酶 N 相结合从而抑制后者的活性^[14]。姜黄素能影响细胞受体的连接和细胞间信号的传导,并呈剂量依赖性,细胞黏附测定分析表明,姜黄素可使黑素瘤细胞和层粘连蛋白、IV 型胶原的结合在 24h 内下降 50% 以上,48h 后下降到 100%,另外,姜黄素下调黏附斑激酶(FAK)、基质金属蛋白酶(MMPs)及胶原酶活性,增强抗转移蛋白组织抑制金属蛋白酶(TIMP-2)、非转移基因(nm-23)和 E-钙粘蛋白(E-cadherin)的表达^[15]。Banerji 等^[16]发现姜黄素可以显著抑制鼠高侵袭性黑色素瘤细胞 MMP-2 的活性,从而使 MT1-MMP 和细胞信号途径中的局部粘斑激酶(FAK)表达下降。由此可见,影响金属蛋白酶可能是姜黄素抗血管生成作用的主要机制之一。

4 通过磷脂酰肌醇-3-激酶信号途径抑制肿瘤血管生成

磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路参与了多种因子介导的肿瘤血管生成过程,其活化与肿瘤的发生、侵袭和转移密切相关。在血管生成因子 VEGF 和 PDGF 的作用下,肿瘤细胞通过 EGF/PI3K/Akt/FRAP 通路促进肿瘤血管形成和生长。研究显示,激活的 PI3K 能够明显诱导 VEGF mRNA 表达,应用 PI3K 抑制剂可以显著抑制 VEGF mRNA 表达^[17]。另外,肿瘤坏死因子(TNF)通过 PI3K/AKT 途径诱导内皮细胞的迁移,调节肿瘤血管形成^[18]。cox-2 刺激内皮细胞迁移和血管生成的主要机制是上调 Bcl-2 和激活 PI3K/AKT 通路^[19]。这些证据提示,PI3K 在恶性肿瘤的血管生成中起重要作用。Kiran 等^[20]研究证实,姜黄素具有抗血管生成作用,其机制为下调 PI3K/AKT 和促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径,从而下调 VEGF、Ang-1、Ang-2 和 VEGFR-2 等。另外,姜黄素不仅可以下调 PI3K/AKT 和促分裂原活化蛋白激酶(PI3K)信号途径抑制肿瘤血管生成,还可以通过调节 NF- κ B 途径和 PI3K/AKT 通路诱导肿瘤细胞凋亡^[21-23]。

5 展望

近年来,抗肿瘤血管生成已成为肿瘤治疗的基础和临床研究热点,是肿瘤导向治疗靶标,姜黄素可通过多种分子机制抑制肿瘤血管生成如上综述:(1)抑制血管内皮细胞增殖并促进其凋亡;(2)抑制血管生成促进因子的表达,包括血管内皮生长因子(VEGF),血管生成素-1(Ang-1),血管生成素-2(Ang-2)等,以及促进血管生成抑制因子——血小板抑制素(TSP)的表达;(3)降低基质金属蛋白酶(MMPs)的活性;(4)通过磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)信号途径抑制肿瘤血管生成。

但是,目前抗肿瘤研究的新思路集中在血管生成拟态(VM)的形成及其分子机制,而其机制与肿瘤血管生成可能存在千丝万缕的联系,如 MMPs、PI3K/AKT 通路等。针对抗 VM 抗肿瘤的研究目前较为明确的主要信号通路是 EphA2 与 E-cadherin 分子途径,研究表明 EphA2 与 E-cadherin 是调节 VM 形成的上游分子,二者共同表达于细胞与细胞间的黏附点,这两种分子之间存在交互作用;而 PI3K 是 EphA2 信号转导的中枢分子,激活后可发挥调整多种细胞的功能,如召集多种细胞信号分子,诱导

细胞的迁移,存活及管道形成等^[24]。Hess等^[25]研究发现,PI3K是重要的VM调节因子,活化的PI3K催化二磷酸肌醇(PIP2)磷酸化从而发挥激活细胞信号转导的作用。PI3K通路可激活MMP-14和MMP-2,从而促进LN-5t2水解片段,从而促进VM的形成。因此,推测PI3K可以作为VM形成通路中信号转导的中枢分子。姜黄素的抗肿瘤作用机制广泛,其具有抗血管生成作用的同时是否也具有抗肿瘤VM的作用,以及是否存在中枢分子有待进一步研究。深入探讨姜黄素抗肿瘤血管生成的作用机制与肿瘤VM形成的关系,将为更有效的切断肿瘤血供奠定基础,有利于恶性肿瘤的防治。

参考文献

- 1 Yu J, Zhou X, He X, et al. Curcumin induces apoptosis involving bax/bcl-2 in human hepatoma SMMC-7721 cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(8):1925-1929
- 2 Nagaraju GP, Aliya S, Zafar SF, et al. The impact of curcumin on breast cancer. *Integr Biol(Camb)* 2012;4(9):996-1007
- 3 Gururaj AE, Belakavadi M, Venkatesh DA, et al. molecular mechanisms of antiangiogenic effect of curcumin. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;297(4):934-942
- 4 杨甫文,黄金中.姜黄素抗肿瘤机制研究进展.福州总医院学报 2006;12(4):248-251
- 5 郑伟,杨向红,吴丽娜.姜黄素抗血管生成分子机制的探讨.中国肿瘤临床 2007;34(12):683-685
- 6 Gururaj AE, Belakavadi M, Venkatesh DA, et al. Molecular mechanisms of anti-angiogenic effect of curcumin. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;297(4):934
- 7 EL-Azab M, Hishe H, Moustafa Y, et al. Anti-angiogenic effect of resveratrol or curcumin in Ehrlich ascites carcinoma bearing mice. *Eur J Pharmacol* 2011;652(1-3):7-14
- 8 何静,刘安文,蔡靖,等.姜黄素对乳腺癌细胞VEGF-C表达及增殖、侵袭性的影响.肿瘤防治研究 2011;38(10):1109-1112
- 9 李勇,肖雅玲,陈朝晖,等.姜黄素对人肝母细胞瘤细胞株HepG2内β-连环蛋白信号通路的影响.中华小儿外科杂志 2014;35(7):535-540
- 10 Kleiner DE, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases and metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43 Suppl:42-51
- 11 Mohan R, Sivak J, Ashton P, et al. Curcuminoids inhibit the angiogenic response stimulated by fibroblast growth factor-2, including expression of matrix metallo-proteinase gelatinase B. *J Bio Chem* 2000;275(14):10405-10412
- 12 Sylvester J, Liacini A, Li WQ, et al. Interleukin-17 signal transduction pathways implicated in inducing matrix metalloproteinase 3-

- 13 and agglicanase-1 genes in articular chondrocytes. *Cell Signal* 2004;16(4):469-476
- 13 张谦,罗苏明,韩振魁,等.姜黄素对人胃癌BGC-823细胞增殖及MMP-9、COX-2 mRNA表达的影响.中国医师杂志 2013;15(2):170-173
- 14 Shim JS, Kim JH, Cho HY, et al. Irreversible inhibition of CD131 Aminopeptidase by the antiangiogenic agent curcumin. *Chem Biol* 2003;10(8):695-704
- 15 Ray S, Chattopadhyay N, Mitra A, et al. Curcumin exhibits antimetastatic properties by modulating integrin receptors, collagenase activity, and expression of Nm23 and E-cadherin. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2003;22(1):49-58
- 16 Banerji A, Chakrabarti J, Mitra A, et al. Effect of curcumin on gelatinase A (MMP-2) activity in B16F10 melanoma cells. *Cancer Lett* 2004;211(2):235-242
- 17 Zhong H, Chiles K, Feldser D, et al. Modulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics. *Cancer Res* 2000;60(6):1541-1545
- 18 Zhang R, Xu Y, Ekman N, et al. Etk/Bmx transactivates vascular endothelial growth factor 2 and recruits phosphatidylinositol 3-kinase to mediate the tumor necrosis factor-induced angiogenic pathway. *J Biol Chem* 2003;278(51):51267-51276
- 19 Thiel A, Heinonen M, Rintahaka J, et al. Expression of cyclooxygenase-2 is regulated by GSK-3beta in gastric cancer cells. *J Biol Chem* 2006;281(8):4564-4569
- 20 Kiran MS, Kumar VB, Viji RI, et al. Opposing effects of curcuminoids on serum stimulated and unstimulated angiogenic response. *J Cell Physiol* 2008;215(1):251-264
- 21 Sun SH, Huang HC, Huang C, et al. Cycle arrest and apoptosis in MDA-MB-231/Her2 cells induced by curcumin. *Eur J Pharmacol* 2012;690(1-3):22-30
- 22 Sundram V, Chauhan SC, Ebeling M, et al. Curcumin attenuates pcatenin signaling in prostate cancer cells through activation of protein kinase DI. *PLoS One* 2012;7(4):e35368
- 23 Shehzad A, Lee YSt. Molecular mechanisms of curcumin action: signal transduction. *Biofactors* 2013;39(1):27-36
- 24 Xu BH, Shen XC, Zheng L, et al. Effect of sal Bonangiogenesis and tube formation of vascular endothelial cells. *Chin Pharm Bull* 2012;28(4):496-500
- 25 Hess AR, Sefror EA, Gruman LM, et al. VE-cadherin regulates EphA2 in aggressive melanoma cells through a novel signaling pathway: implications for vasculogenic mimicry. *Cancer Biol Ther* 2006;5(2):228-233