

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.08.005

不同浓度姜黄素对胃癌 SGC-7901 细胞增殖、自噬性凋亡 和 TGF- β /Smad 信号通路的影响*

薛倩¹ 刘鹏² 李洪波¹ 伍学强¹ 黄新春¹

(1 北京航天总医院肿瘤科 北京 100076; 2 河北医科大学附属医院 / 石家庄市人民医院肿瘤科 河北 石家庄 050011)

摘要 目的:研究不同浓度姜黄素(Cur)体外对胃癌 SGC-7901 细胞增殖、自噬性凋亡和 TGF- β /Smad 信号通路的影响。**方法:**体外培养 SGC-7901 细胞,以不同浓度 Cur 作用于 SGC-7901 细胞。MTT 法检测不同浓度的 Cur 对 SGC-7901 细胞增殖的影响。Hoechst 33258 法观察不同浓度 Cur 对 SGC-7901 细胞凋亡影响,流式细胞仪检测细胞凋亡率。划痕实验检测不同浓度 Cur 对 SGC-7901 迁移能力的影响。免疫印迹法检测细胞凋亡相关蛋白 NF- κ B、自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 II 及 TGF- β /Smad 信号通路蛋白 TGF- β 和 p-smad2/3 表达。**结果:**Cur 能够抑制胃癌 SGC-7901 细胞的增殖和迁移,并且 Cur 对增殖和迁移的影响具有浓度依赖性。Cur 能够促进胃癌 SGC-7901 细胞自噬性凋亡的发生,Cur 浓度越高,SGC-7901 细胞凋亡率越高($P<0.05$)。Cur 处理胃癌 SGC-7901 细胞后 NF- κ B、Beclin1、LC3 II 表达明显升高,而 TGF- β 、p-smad2/3 表达明显降低,且 NF- κ B、Beclin1、LC3 II、TGF- β 和 p-smad2/3 的变化具有浓度依赖性。**结论:**Cur 能够抑制胃癌 SGC-7901 细胞增殖和迁移并诱导自噬性凋亡的发生,其机制与促进 NF- κ B、Beclin1、LC3 II 表达,抑制 TGF- β /Smad 信号通路激活有关。

关键词:姜黄素;胃癌;SGC-7901 细胞;TGF- β /Smad 信号通路;增殖;凋亡

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)08-1424-05

Effects of Different Concentrations of Curcumin on the Proliferation, Autophagic Apoptosis and TGF- β /Smad Signal Pathway of Gastric Cancer SGC-7901 Cells*

XUE Qian¹, LIU Peng², LI Hong-bo¹, WU Xue-qiang¹, HUANG Xin-chun¹

(1 Department of Oncology, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing, 100076, China;

2 Department of Oncology, People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University/Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050011, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of different concentrations of curcumin (Cur) on the proliferation, autophagic apoptosis and TGF- β /Smad signaling pathway of gastric cancer SGC-7901 cells in vitro. **Methods:** SGC-7901 cells were cultured in vitro, and SGC-7901 cells were treated with different concentrations of Cur. The MTT method was used to detect the effect of different concentrations of Cur on the proliferation of SGC-7901 cells. The Hoechst 33258 method was used to observe the effect of Cur on the apoptosis of SGC-7901 cells. Flow cytometry was used to detect the apoptosis rate. The effect of different concentration of Cur on the migration ability of SGC-7901 was detected by scratch test. The apoptosis-related protein NF- κ B, autophagy-related protein Beclin1, LC3 II and TGF- β /Smad signaling pathway proteins TGF- β and p-smad2/3 expression were detected by Western blotting. **Results:** Cur could inhibit the proliferation and migration of gastric cancer SGC-7901 cells, and the effect of Cur on the proliferation and migration was concentration-dependent. Cur could promote the occurrence of autophagic apoptosis of gastric cancer SGC-7901 cells, the higher the Cur concentration, the higher the apoptosis rate of SGC-7901 cells ($P<0.05$). After Cur treatment of SGC-7901 cells, the expression of NF- κ B, Beclin1, LC3 II were significantly increased, while the expression of TGF- β , p-smad2/3 was significantly decreased, and the expression of NF- κ B, Beclin1, LC3 II, TGF- β and p-smad2/3 changes were concentration-dependent. **Conclusion:** Cur can inhibit the proliferation and migration of gastric cancer SGC-7901 cells and induce autophagic apoptosis, the mechanism may be that Cur could promote the expression of NF- κ B, Beclin1, LC3 II and inhibit the activation of TGF- β /Smad signal pathway.

Key words: Curcumin; Gastric cancer; SGC-7901 cell; TGF- β /Smad signal pathway; Proliferation; Apoptosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)08-1424-05

前言

胃癌是世界上常见的消化系统恶性肿瘤,是全球癌症相关

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81601184)

作者简介:薛倩(1983-),女,硕士,主治医师,研究方向:恶性肿瘤的诊治及生物学研究,E-mail: xueqian1959@163.com

(收稿日期:2021-09-22 接受日期:2021-10-18)

死亡的第四大原因,患者预后较差^[1]。目前临床上胃癌的治疗方式包括手术,化疗,放疗及免疫治疗等,其中近年来免疫治疗的临床应用,进一步降低了胃癌的死亡率^[2,3]。但对于已发生转移的胃癌患者,其远期生存预后仍然较差,5年生存率仅有26%左右^[4,5]。因此,寻找毒副作用小并且疗效显著的新型抗肿瘤药物是近年来研究的热点。姜黄素(Curcumin, Cur)是从姜科、天南星科中的一些植物的根茎中提取的一种二酮类化合物,具有抗炎、抗肿瘤及抗氧化等多种生物学功能^[6,7]。近年来的研究表明, Cur能够通过激活内质网应激通路关键蛋白葡萄糖调节蛋白78的表达,促进肿瘤细胞的凋亡,对卵巢癌^[8]、大肠癌^[9]及前列腺癌^[10]等恶性肿瘤均具有良好的肿瘤杀伤作用。此外,有学者报道,胃癌中内质网应激通路的激活能够促进肿瘤细胞自噬发生,进而促进肿瘤细胞凋亡^[11]。因此, Cur可能通过相似的机制发挥胃癌细胞抑制作用。本研究以 Cur对胃癌 SGC-7901 细胞进行处理,观察不同浓度 Cur抑制胃癌 SGC-7901 细胞增殖、促进自噬性凋亡和对 TGF- β /Smad 信号通路的影响,以期对胃癌的临床治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 试剂及仪器

人胃癌细胞株 SGC-7901 购自美国 ATCC 公司。Cur 购自美国 Sigma 公司。RPMI1640 培养基、0.25%胰蛋白酶及 BSA 购自美国 Gibco 公司。BCA 蛋白定量试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司。兔抗人 NF- κ B 抗体、兔抗人 Beclin1 抗体、兔抗人 LC3 II 抗体、兔抗人 TGF- β 抗体、兔抗人 p-smad2/3 抗体及兔抗人 GAPDH 抗体、山羊抗兔二抗均购自美国 Santa Cruz 公司。蛋白 Marker、ECL 发光试剂、RIPA 细胞裂解液、PMSF 及 DMSO 购自北京索莱宝科技有限公司。MTT 细胞增殖检测试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司。Annexin V-PI 细胞凋亡检测试剂盒购自北京博尔迈生物技术有限公司。Hoechst 33258 染色试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司。L3S 可见分光光度计购自上海仪电科学仪器股份有限公司。DM IRB 3 色荧光倒置显微镜购自德国徕卡仪器有限公司。FACS Caliber 流式细胞仪购自美国 BD 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 SGC-7901 细胞传代培养 将 SGC-7901 细胞接种于含 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养基,置于 37℃、5% CO₂ 的细胞培养箱培养。待细胞生长融合度达 80~90%,将处于对数生长期且生长状态良好的细胞传代,用 0.25%胰蛋白酶消化细胞并以 1:4 比例进行传代,用于后续实验。

1.2.2 Cur 对 SGC-7901 细胞增殖能力的影响 MTT 法检测不同浓度和时间 Cur 对 SGC-7901 细胞增殖能力的影响。胰酶消化细胞,调整细胞浓度为 1×10^4 /mL,向 96 孔板每孔加入 100 μ L 细胞悬液,每孔设置三个复孔,放入 5% CO₂, 37℃恒温箱孵育至细胞贴壁。根据 Cur 加入浓度不同分为 0 μ mol/L 组、10 μ mol/L 组、20 μ mol/L 组、40 μ mol/L 组。分别在加药 12 h、24 h、48 h 后,加入 0.5% MTT 试剂 20 μ L,恒温箱孵育 4 h,加入 DMSO 150 μ L 充分溶解,10 min 后分光光度计测量各孔 490 nm 处的吸光度值,结果取各复孔平均值。

1.2.3 流式细胞仪检测 SGC-7901 细胞凋亡率 6 孔板中待

SGC-7901 细胞生长融合度达 80%,将处于对数生长期且生长状态良好的细胞,根据 Cur 加入浓度不同分为 0 μ mol/L 组、10 μ mol/L 组、20 μ mol/L 组、40 μ mol/L 组。细胞培养箱孵育 48 h 后,0.25%胰蛋白酶消化细胞,PBS 磷酸盐缓冲液洗涤,加入适量结合缓冲液,细胞密度 1×10^6 /mL,冰浴,取 100 μ L 加入 10 μ L Annexin V-PI 置于细胞悬液中,混匀后 4℃下避光染色 10 min,加入 490 μ L 结合缓冲液,避光静置 1 h。流式细胞仪检测不同浓度 Cur 下细胞的凋亡率。

1.2.4 Hoechst 33258 法观察 Cur 对 SGC-7901 细胞凋亡的影响 待 SGC-7901 细胞生长融合度达 80%,将处于对数生长期且生长状态良好的细胞,按照 1×10^5 /mL 浓度接种于 24 孔培养板中。将细胞按 Cur 加入浓度不同分为 0 μ mol/L 组、10 μ mol/L 组、20 μ mol/L 组、40 μ mol/L 组。加入 Hoechst 33258, 5%CO₂, 37℃恒温箱孵育 48 h 后,收集各组细胞,经过固定、洗涤、制片、染色、去染及淬灭后,荧光显微镜下观察细胞核形态并拍照。

1.2.5 Cur 对 SGC-7901 细胞迁移能力的影响 划痕实验检测不同浓度 Cur 对 SGC-7901 细胞迁移能力影响。6 孔板中待 SGC-7901 细胞生长融合度达 80%,将处于对数生长期且生长状态良好的细胞,将细胞按 Cur 加入浓度不同分为 0 μ mol/L 组、10 μ mol/L 组、20 μ mol/L 组。加入血清培养液放置细胞培养箱中培养 24 h,用 200 μ L 枪头比着直尺垂直划线,用磷酸盐缓冲液洗涤细胞三次,细胞培养箱中培养 24 h 后,在镜下拍摄结果照片,每个孔取 5 个视野,测量划痕宽度(每个视野内垂直于划痕两边边缘线段的长度,mm),划痕宽度越大,细胞迁移能力越弱,结果取平均值。

1.2.6 Cur 对 SGC-7901 细胞凋亡相关蛋白 NF- κ B、自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 II 及 TGF- β /Smad 信号通路的影响 免疫印迹法检测各组 NF- κ B、Beclin1、LC3 II、TGF- β 和 p-smad2/3 蛋白表达。6 孔板中待 SGC-7901 细胞生长融合度达 80%,将处于对数生长期且生长状态良好的细胞,根据 Cur 加入浓度不同分为 0 μ mol/L 组、10 μ mol/L 组、20 μ mol/L 组。培养 48 h 后, RIPA 裂解细胞提取蛋白,BCA 法蛋白定量。加入 SDS 上样缓冲液,95℃金属浴 10 min 后,进行聚丙烯酰胺电泳:浓缩胶恒压 80V,分离胶恒压 120 V,恒流 300 mA 转印 90 min。将 PVDF 膜放入 5% BSA 中封闭 2 h,一抗 4℃孵育过夜,二抗室温孵育 1 h。用增强化学发光法显影,凝胶成像软件扫描条带灰度。以 GAPDH 作为内参,用 Image J 软件计算各蛋白条带的相对灰度值,表示所检测蛋白的相对含量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。计量资料均以均数 $\pm$ 标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-Q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Cur 对 SGC-7901 细胞的增殖能力的影响

Cur 对 SGC-7901 细胞增殖能力的抑制具有浓度依赖性。不同时间点各浓度组之间,SGC-7901 细胞增殖能力差异具有统计学意义,浓度越大,SGC-7901 细胞增殖能力越弱($P < 0.05$),见表 1。

表 1 Cur 对 SGC-7901 细胞增殖能力的影响($\bar{x} \pm s$, OD)
Table 1 Effect of Cur on proliferation of SGC-7901 cells($\bar{x} \pm s$, OD)

Groups	12 h	24 h	48 h
0 $\mu\text{mol/L}$	0.95 $\pm$ 0.13	1.04 $\pm$ 0.23	1.15 $\pm$ 0.32
10 $\mu\text{mol/L}$	0.64 $\pm$ 0.11 ^a	0.83 $\pm$ 0.24 ^{ad}	0.92 $\pm$ 0.25 ^{ad}
20 $\mu\text{mol/L}$	0.56 $\pm$ 0.12 ^{ad}	0.71 $\pm$ 0.20 ^{ad}	0.85 $\pm$ 0.18 ^{abd}
40 $\mu\text{mol/L}$	0.45 $\pm$ 0.17 ^{abc}	0.63 $\pm$ 0.23 ^{abc}	0.74 $\pm$ 0.19 ^{abcd}
F	25.491	6.265	5.150
P	0.000	0.002	0.005

Note: Compared with 0 $\mu\text{mol/L}$ group, ^a $P < 0.05$. Compared with 10 $\mu\text{mol/L}$ group, ^b $P < 0.05$. Compared with 20 $\mu\text{mol/L}$ group, ^c $P < 0.05$. Compared with 12 h, ^d $P < 0.05$.

2.2 Cur 对 SGC-7901 细胞凋亡的影响

流式细胞仪检测不同浓度 Cur 处理 SGC-7901 细胞 48 h 后的凋亡情况, 结果 0 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 、20 $\mu\text{mol/L}$ 、40 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下细胞凋亡率分别为 (2.56 $\pm$ 0.57)%、(16.30 $\pm$ 1.17)%、(29.68 $\pm$ 1.43)%和(35.69 $\pm$ 1.80)%, Cur 浓度越高, SGC-7901 细

胞凋亡率越高($F=34.546$, $P=0.000$)。见图 1。Hoechst 33258 荧光染色结果提示 0 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞核轮廓清晰可见, 10 $\mu\text{mol/L}$ 、20 $\mu\text{mol/L}$ 、40 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞核染色均呈亮白色, 细胞核蓝色荧光强度降低, 染色质浓缩。见图 2。

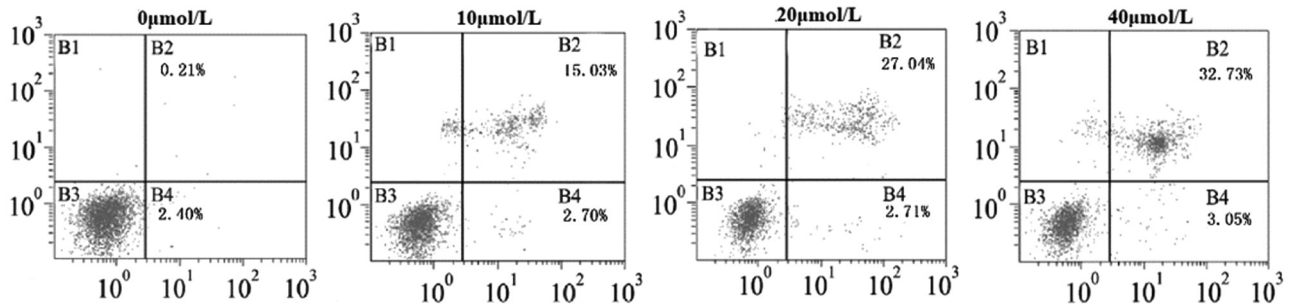


图 1 不同浓度 Cur 对 SGC-7901 细胞凋亡率的影响(%)

Fig.1 Effect of different concentrations of Cur on apoptosis rate of SGC-7901 cells(%)

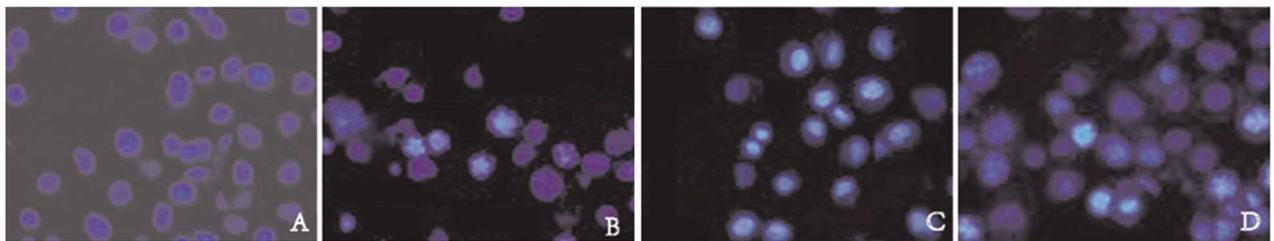


图 2 Hoechst 33258 染色结果(400×)

Fig. 2 Hoechst 33258 staining results (400×)

Note: A: 0 $\mu\text{mol/L}$ group. B: 10 $\mu\text{mol/L}$ group. C: 20 $\mu\text{mol/L}$ group. D: 40 $\mu\text{mol/L}$ group.

2.3 Cur 对 SGC-7901 迁移能力的影响

相比于 0 $\mu\text{mol/L}$ 组, 10 $\mu\text{mol/L}$ 组和 20 $\mu\text{mol/L}$ 组 SGC-7901 细胞迁移能力明显减弱($P < 0.05$), 并且 Cur 浓度越高, SGC-7901 细胞迁移能力越弱($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 Cur 对 SGC-7901 细胞凋亡相关蛋白 NF- κ B、自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 II 及 TGF- β /Smad 信号通路的影响

Cur 处理 SGC-7901 细胞后 NF- κ B、Beclin1、LC3 II 表达明显升高, 而 TGF- β 、p-smad2/3 表达明显降低($P < 0.05$), 并且 NF- κ B、Beclin1、LC3 II、TGF- β 和 p-smad2/3 的变化水平具有浓度依赖性。见表 3, 图 3。

3 讨论

胃癌是我国发病率及死亡率较高的恶性肿瘤, 发病率为 43.1/10 万, 病例以老年男性人群更为常见^[12]。目前胃癌的治疗以手术联合化疗为主, 但目前化疗药物的特异性不高, 且患者化疗过程中常伴有严重的毒副作用^[13]。研究具有良好抗肿瘤疗效且无毒或低毒的化合物, 替代化疗或与化疗药物联合应用, 是近年来胃癌治疗研究中的热点^[14]。

Cur 分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$, 具有抗氧化, 调节机体炎症, 抑制肿瘤等生物学功能^[15]。研究表明, Cur 能够抑制肝癌^[16]、乳腺癌^[17]

表 2 Cur 对 SGC-7901 迁移能力的影响($\bar{x} \pm s$, mm)
Table 2 Effect of Cur on migration ability of SGC-7901($\bar{x} \pm s$, mm)

Groups	Scratch width		
	6 h	12 h	24 h
0 $\mu\text{mol/L}$	8.52 $\pm$ 1.15	5.01 $\pm$ 1.06 ^c	2.01 $\pm$ 0.46 ^{cd}
10 $\mu\text{mol/L}$	12.15 $\pm$ 2.11 ^a	9.58 $\pm$ 1.25 ^{ac}	8.79 $\pm$ 1.14 ^{ac}
20 $\mu\text{mol/L}$	15.36 $\pm$ 2.14 ^{ab}	12.27 $\pm$ 2.36 ^{abc}	10.23 $\pm$ 2.13 ^{abcd}
F	33.934	48.941	95.582
P	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with 0 $\mu\text{mol/L}$ group, ^a $P < 0.05$. Compared with 10 $\mu\text{mol/L}$ group, ^b $P < 0.05$. Compared with 6 h, ^c $P < 0.05$. Compared with 12 h, ^d $P < 0.05$.

表 3 Cur 对 SGC-7901 细胞凋亡相关蛋白 NF- κ B、自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 II 及 TGF- β /Smad 信号通路的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Effect of Cur on apoptosis related protein NF- κ B, autophagy related proteins Beclin1, LC3 II and TGF- β /Smad signaling pathway of SGC-7901 cells($\bar{x} \pm s$)

Groups	NF- κ B	Beclin1	LC3 II	TGF- β	p-smad2/3
0 $\mu\text{mol/L}$	0.35 $\pm$ 0.13	0.43 $\pm$ 0.09	1.01 $\pm$ 0.14	1.15 $\pm$ 0.23	1.20 $\pm$ 0.22
10 $\mu\text{mol/L}$	0.73 $\pm$ 0.16 ^a	0.84 $\pm$ 0.12 ^a	1.46 $\pm$ 0.32 ^a	0.84 $\pm$ 0.12 ^a	0.82 $\pm$ 0.11 ^a
20 $\mu\text{mol/L}$	1.22 $\pm$ 0.21 ^{ab}	1.20 $\pm$ 0.17 ^{ab}	1.87 $\pm$ 0.45 ^{ab}	0.66 $\pm$ 0.13 ^{ab}	0.61 $\pm$ 0.12 ^{ab}
F	19.771	25.991	5.163	6.571	10.753
P	0.002	0.001	0.048	0.031	0.010

Note: compared with 0 $\mu\text{mol/L}$ group, ^a $P < 0.05$. Compared with 10 $\mu\text{mol/L}$ group, ^b $P < 0.05$.

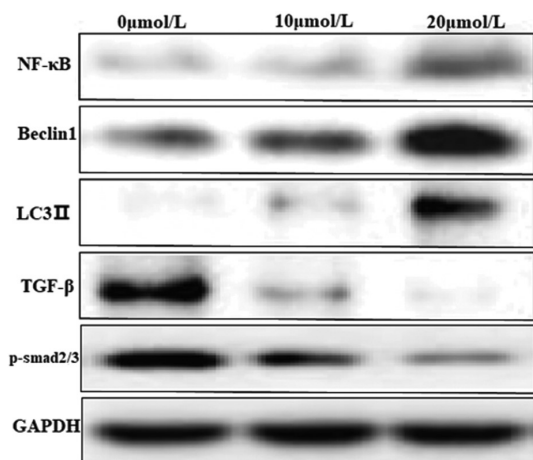


图 3 Cur 对 SGC-7901 细胞凋亡相关蛋白 NF- κ B、自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 II 及 TGF- β /Smad 信号通路的影响

Fig.3 Effect of Cur on apoptosis related protein NF- κ B, autophagy related proteins Beclin1, LC3 II and TGF- β /Smad signaling pathway of SGC-7901 cells

及结直肠癌^[18]等多种肿瘤细胞的恶性增殖,促进肿瘤细胞的凋亡,具有较为广泛的抗肿瘤效应。研究发现,Cur 的肿瘤抑制作用与其能够激活抑癌基因 P53 的表达有关,P53 基因表达上调诱导肿瘤细胞发生 G2/M 期阻滞,导致肿瘤细胞增殖能力显著降低^[19]。通过深入研究 Cur 对胃癌细胞的药理作用,本研究结果发现,Cur 能以浓度依赖的方式抑制胃癌 SGC-7901 细胞的增殖,并显著诱导 SGC-7901 细胞的凋亡。Cur 在肿瘤中主要发挥细胞周期阻滞及促进肿瘤细胞凋亡的生物学功能^[20]。Gior-dano 等学者报道^[20],Cur 能够抑制抗细胞凋亡磷脂酰肌醇 3 激

酶信号的传导并增加丝裂原活化的蛋白激酶的表达,诱导内源性活性氧的产生,促进肿瘤细胞自噬,阻滞细胞周期,抑制肿瘤细胞增殖。此外,Cur 对 NF- κ B 的活性具有强效抑制作用,进而抑制 Bcl-2 等抗凋亡基因的表达,促进肿瘤细胞的凋亡^[21]。本研究中,Cur 能够促进凋亡诱导因子 NF- κ B 的表达,并同时促进自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 II 的表达,表明 Cur 能够促进胃癌 SGC-7901 细胞凋亡和自噬的发生。李伟等学者研究报道^[22],Cur 能够显著抑制胃癌细胞中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活化,诱导胃癌细胞 MKN-28 的保护性自噬的发生及促进肿瘤细胞凋亡。此外,Cur 还能够通过诱导肿瘤细胞的自噬,改善患者分子靶向药物吉非替尼耐药,提高吉非替尼治疗的敏感性^[23]。近年来研究表明,胃癌中亦存在 TGF- β /Smad 信号通路过度激活的现象,而该通路的激活引起 Smad2 表达升高,抑制自噬途径中 Beclin1 的表达,进而抑制胃癌肿瘤细胞自噬,促进肿瘤进展^[24,25]。因此,推测 Cur 亦可能通过抑制 TGF- β /Smad 信号通路的激活,促进胃癌细胞的自噬,进而发挥肿瘤抑制作用。本研究结果发现,Cur 处理胃癌 SGC-7901 细胞后 TGF- β /Smad 信号通路中的 TGF- β 和 p-smad2/3 的表达显著降低,并且具有浓度依赖性,Smad2/3 的磷酸化激活明显减弱,从而为上述推测提供依据。

肿瘤浸润和转移是肿瘤的基本特征。胃癌肿瘤转移能力较强,早期即可发生局部淋巴结转移和远处转移,转移性胃癌患者通常临床预后较差^[26]。寻找有效抑制肿瘤转移的治疗药物,早期干预肿瘤转移的过程,有利于改善胃癌患者的临床预后。本研究结果显示,Cur 能够显著降低胃癌 SGC-7901 细胞迁移能力,并且具有浓度依赖性。分析其机制,可能与 Cur 能够抑制

上皮间质转化过程有关。有学者报道, Cur 能够抑制上皮间质转化过程中的转录因子 SOX2 及 Nanog 的表达, 进而上调上皮性标志 E-钙黏素表达, 而间质性标志物如波形蛋白, N 型钙黏素表达降低, 可导致肿瘤细胞之间的粘附性增加, 从而抑制肿瘤细胞转移^[27,28]。近年来发现, 胃癌肿瘤细胞的上皮间质转化过程受到 TGF- β /Smad 信号通路的调控, 该信号通路的显著激活能够明显促进肿瘤的转移过程^[29,30]。本研究结果亦证实, 不同浓度 Cur 处理胃癌 SGC-7901 细胞后 TGF- β /Smad 通路的磷酸化激活显著受到抑制, 表明 Cur 是通过抑制胃癌 SGC-7901 细胞 TGF- β /Smad 通路的激活, 发挥抑制肿瘤细胞迁移的作用。

综上所述, Cur 可能通过抑制 TGF- β /Smad 信号通路的激活, 抑制胃癌 SGC-7901 细胞的增殖、迁移, 并促进其自噬性凋亡, 并且具有浓度依赖性, 提示其对于胃癌具有一定的辅助治疗价值。

参考文献(References)

- [1] Machlowska J, Baj J, Sitarz M, et al. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4012-4019
- [2] 李慧敏, 孙文勇, 王伟. 胃癌免疫检查点抑制剂治疗相关生物标志物应用现状及进展[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(10): 1200-1205
- [3] 王芑芑, 吴珊, 唐梦, 等. 两种多西他赛联合化疗方案在局部进展期胃癌术后辅助化疗中的疗效评价[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(9): 1696-1701
- [4] 孙志伟, 贾军, 杜丰, 等. 不可手术切除的局部进展期或转移性胃癌患者一线化疗前血液肿瘤标志物在预后评估中的价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(8): 1023-1030
- [5] Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, et al. Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution[J]. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(5): 718-725
- [6] Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceu-tical, and Analytical Aspects [J]. *Molecules*, 2019, 24(16): 2930-2942
- [7] Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, et al. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(5): 1620-1637
- [8] Terlikowska KM, Witkowska AM, Zujko ME, et al. Potential application of curcumin and its analogues in the treatment strategy of patients with primary epithelial ovarian cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 21703-21722
- [9] Pricei M, Girardi B, Giorgio F, et al. Curcumin and Colorectal Cancer: From Basic to Clinical Evidences [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2364-2371
- [10] Termini D, Den Hartogh DJ, Jaglanian A, et al. Curcumin against Prostate Cancer: Current Evidence [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1536-1542
- [11] Wu J, Chen S, Liu H, et al. Tunicamycin specifically aggravates ER stress and overcomes chemoresistance in multidrug-resistant gastric cancer cells by inhibiting N-glycosylation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 272-281
- [12] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 2000-2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(1): 102-109
- [13] 关欣, 杜成, 郑振东. 口服营养补充剂对胃癌患者辅助化疗期间营养状况及化疗相关毒副反应耐受性的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(14): 2439-2442
- [14] 燕彩霞, 满孝蕊, 王健. 化痰散结汤对晚期胃癌化疗增效、毒副反应及免疫功能的影响[J]. *四川中医*, 2020, 38(10): 109-112
- [15] 陈美霓, 郭巍, 郝琴, 等. 姜黄素的药理作用、临床应用及机制研究进展[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2021, 19(3): 96-99
- [16] 赵冀安, 崔丽敏, 董梁, 等. 姜黄素和姜黄素联氨基抗肝癌作用比较及机制研究[J]. *中国药房*, 2020, 31(22): 2741-2750
- [17] Farghadani R, Naidu R. Curcumin: Modulator of Key Molecular Signaling Pathways in Hormone-Independent Breast Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14): 3427-3245
- [18] Calibasi-Kocal G, Pakdemirli A, Bayrak S, et al. Curcumin effects on cell proliferation, angiogenesis and metastasis in colorectal cancer[J]. *J BUON*, 2019, 24(4): 1482-1487
- [19] He YC, He L, Khoshaba R, et al. Curcumin Nicotinate Selectively Induces Cancer Cell Apoptosis and Cycle Arrest through a P53-Mediated Mechanism[J]. *Molecules*, 2019, 24(22): 4179
- [20] Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and Cancer [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2376-2385
- [21] Mortezaee K, Salehi E, Mirtavoos-Mahyari H, et al. Mechanisms of apoptosis modulation by curcumin: Implications for cancer therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12537-12550
- [22] 李伟, 周颖, 杨晋, 等. 姜黄素诱导不同分化程度胃癌细胞凋亡及保护性自噬[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(7): 490-496
- [23] Chen P, Huang HP, Wang Y, et al. Curcumin overcome primary gefitinib resistance in non-small-cell lung cancer cells through inducing autophagy-related cell death [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 254-266
- [24] Zhang X, Wu J. LINC00665 promotes cell proliferation, invasion, and metastasis by activating the TGF- β pathway in gastric cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 22(4): 1534-1542
- [25] Pan CC, Kumar S, Shah N, et al. Endoglin Regulation of Smad2 Function Mediates Beclin1 Expression and Endothelial Autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(24): 14884-14892
- [26] 李盖天, 阎龙, 余穗穗, 等. 胃癌淋巴结转移相关危险因素及其临床预测价值分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(4): 412-419
- [27] Hu C, Li M, Guo T, et al. Anti-metastasis activity of curcumin against breast cancer via the inhibition of stem cell-like properties and EMT [J]. *Phytomedicine*, 2019, 5(8): 1527-1540
- [28] Bahrami A, Majeed M, Sahebkar A. Curcumin: a potent agent to reverse epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2019, 42(4): 405-421
- [29] Zhang X, Zhang P, Shao M, et al. SALL4 activates TGF- β /SMAD signaling pathway to induce EMT and promote gastric cancer metastasis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10(4): 4459-4470
- [30] Xiong R, Yin T, Gao JL, et al. HOXD9 Activates the TGF- β /Smad Signaling Pathway to Promote Gastric Cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13(5): 2163-2172