

DOI: 10.13376/j.cbls/2017051

文章编号: 1004-0374(2017)04-0386-07

姜黄素衍生物及复合物抗肿瘤的研究

魏妍婷, 马三梅*

(暨南大学生物工程学系, 广州 510632)

摘要: 近年来, 包括姜黄素、姜黄素衍生物及复合物在内的姜黄家族的抗肿瘤能力已被越来越多的学者所关注, 成为现代抗肿瘤研究的热点。姜黄素的去甲氧基化、氨基化、烯酮类、萜烯类等官能团修饰能通过提高姜黄素的水溶性和稳定性, 提高其生物利用度, 改善药代动力学, 增强其抗癌能力。氧钒(vanadyl, IV)复合物、烷氧基联苯/姜黄素偶联物、姜黄素与磺丁基醚- β 环糊精包被而成的复合物也均对肿瘤细胞有不同的杀伤抑制作用。现对几年来国内外姜黄素衍生物及复合物抗肿瘤的研究进行总结, 旨在为进一步认识姜黄素的抗肿瘤机制, 并对姜黄素进行改造提供思路。

关键词: 肿瘤; 姜黄; 姜黄素; 姜黄素衍生物; 姜黄素复合物

中图分类号: R282.71; R284.1; R285 **文献标志码:** A

The study of anticancer effects of curcumin derivatives and curcumin composites

WEI Yan-Ting, MA San-Mei*

(Department of Biological Engineering, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract: The anti-tumor ability of turmeric family including curcumin, curcumin derivatives and complexes has been receiving attention and become a modern anti-cancer research hotspot in recent years. Curcumin can be modified by adding or removing some functional groups or atoms, such as methoxylation, amination, ketenes, terpenes and so on. These derivatives have higher bioavailability, solubility, stability, and anti-cancer ability. Curcumin vanadyl (IV) composites, the alkoxy biphenyl/curcumin, and the composites coated by curcumin and sulfobutyl ether β -cyclodextrin can kill or prevent the growth of tumor cell by different mechanisms. This paper summarized the recent studies on the anti-cancer effects of curcumin derivatives and curcumin complexes, which aims to get further understanding for the anti-tumor mechanism of curcumin, and provide ideas for modification.

Key words: cancer; turmeric; curcumin; curcumin derivatives; curcumin composites

从姜科(Zingiberaceae)植物姜黄(*Curcuma longa* L.)等植物的根茎中提取出来的混合物含有姜黄挥发油、姜黄素、双甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素等成分。姜黄的提取物可以明显地抑制肿瘤, 而对正常细胞无明显的细胞毒效应^[1-4]。天南星科(Araceae)植物菖蒲(*Acorus calamus* L.)的根茎也含有姜黄素。由于姜黄素溶解性低, 结构不够稳定, 生物利用度低, 许多研究者对姜黄的提取物进行了不同的改造, 研究制备出了多种抗肿瘤功能更强的姜黄素衍生物及复合物。姜黄素衍生物是姜黄素的官能团修饰后产生的物质。姜黄素的官能团修饰有

去甲氧基化、氨基化、烯酮化、萜烯化、金属络合物、单羰基化等。

1 姜黄素的衍生物及其肿瘤抑制作用

1.1 去甲氧基化

姜黄素能增加抗氧化性, 破坏肿瘤生长的高氧化微环境, 抑制肿瘤细胞中某些蛋白质的表达或酶的活性, 从而抑制肿瘤细胞的增生(图1)。双去甲

收稿日期: 2016-07-17; 修回日期: 2016-08-30

基金项目: 广东省科技计划项目(2015B020202006)

*通信作者: E-mail: wyfmsm@163.com

氧基姜黄素和去甲氧基姜黄素的抗氧化能力及对酶或蛋白质的抑制能力变强, 具有更强的抗肿瘤功能 (图 2)。Kesharwani 等^[5]合成了 4,4'-二-O-羧基甲基姜黄素、4-O-2-羟乙基姜黄素、4,4'-二-O-烯丙基姜黄素、4,4'-二-O-乙酰基姜黄素和 3,3'-双去甲氧基姜黄素 (bisdemethylcurcumin, BDC), 并且利用薛定谔的滑行模块对接仿真和抗氧化特性评估评价它们在抗乳腺癌中的作用, 通过 ABTS+(2,2'-连氮-(3-乙基苯并噻唑-6-磺酸)) 阳离子自由基清除测定, DPPH·(2,2'-二苯基-1-苦基苯肼) 自由基和三价铁还原能力电位 (FRAP) 检测, 发现了姜黄素及其类似物和衍生物之间结构和活性的交互关系, 并且发现在姜黄素和 5 大合成姜黄色素中, BDC 具有最高的抗氧化和抗乳腺癌能力。Teng 等^[6]实验也发现, 姜黄素、去甲氧基姜黄素 (demethoxycurcumin, DMC) 和双去甲氧基姜黄素 (bisdemethoxycurcumin, BDMC) 都能调节人 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 外排功能。通过若丹明染色法和钙黄绿素-AM 积累测定法得出, DMC 和 BDMC 均能抑制 P-gp 刺激的和 200 $\mu\text{mol/L}$ 维拉帕米刺激的 ATP 酶活性, 但 DMC 效果要好于 BDMC。而姜黄素只能抑制 P-gp 刺激的 ATP 酶活动, 无法抑制 200 $\mu\text{mol/L}$ 维拉帕米刺激的 ATP 酶活性。在逆转化测定中, 双甲氧基姜黄素表现出最高的抑制效力 [$\text{IC}_{50} = (1.56 \pm 0.13) \mu\text{mol/L}$]。双甲氧基姜黄素在低于 1 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度下, 可有效地抑制 P-gp 介导的 ATP 水解作用, 表明了双甲氧基姜黄素对 P-gp 具有高亲和力, 可被用作癌症治疗的化学增敏剂。同时, 双甲氧基姜黄素也可以逆转阿霉素抗性细胞为阿霉素敏感细胞。Feng

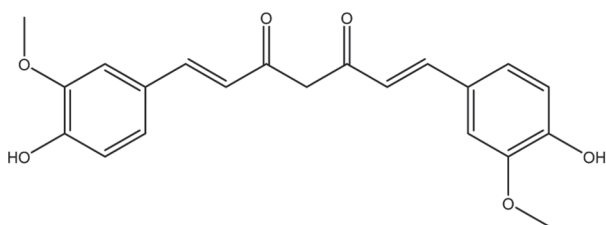


图1 姜黄素

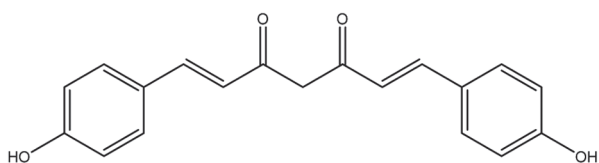


图2 去甲氧基

等^[7]实验发现, 7 种去甲氧基的姜黄素衍生物具有比姜黄素更高的抗癌活性。Shieh 等^[8]通过实验发现, DMC 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和三阴性乳腺癌细胞 (triple-negative breast cancer, TNBC) 的细胞毒作用最明显, 而对非恶性 MCF-10A 细胞无影响。实验表明, DMC 能激活 TNBC 细胞中的腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK), 激活的 AMPK 通过哺乳动物雷帕霉素的靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制 4E-BP1 (真核生物起始翻译因子 4E 的特异性抑制物, 在许多恶性肿瘤细胞中存在过表达) 的信号传递和 mRNA 翻译, 降低脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN) 和乙酰-CoA 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 的活性, 从而起抑癌作用。DMC 还可调节多个 AMPK 的下游通路, 如通过蛋白激酶 B (serine/threonine kinase, Akt) 的去磷酸化抑制 mTOR, 抑制 LPS (脂多糖) 诱导白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的产生以阻断后续的信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 活化等, 从而抑制肿瘤生长。苗久旺等^[9]探究了双去甲氧基姜黄素对 K562 细胞 (慢性髓原白血病细胞株) 增殖的影响, 结果表明, 双去甲氧基姜黄素可能通过改变线粒体膜电位诱导细胞凋亡而抑制 K562 细胞的增殖。曾小飞等^[10]用类似的方法, 在 C57BL/6 小鼠中建立黑色素瘤模型进行整体实验, 也发现双脱甲氧基姜黄素可能通过促进细胞凋亡而抑制 B16-F10 (黑色素瘤) 细胞的增殖, 20 $\mu\text{mol/L}$ 双脱甲氧基姜黄素作用于 B16-F10 细胞 24 h 后, 凋亡率为 $(64.67 \pm 8.63)\%$, 而相同条件下姜黄素作用后凋亡率为 $(33.6 \pm 4.4)\%$, 且其可能与抑制抗凋亡蛋白 BCL-1 (Bcl2 家族蛋白, 对线粒体诱导的细胞凋亡具有重要的调节作用) 有关, 并且无毒副作用。徐玉峰^[11]通过实验发现, 姜黄素、去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素均降低人肝癌细胞 HepG2 中 MMP-2、MMP-9 蛋白的表达, 40 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素作用 24 h 后, MMP-2 和 MMP-9 表达量分别为 0.56 ± 0.02 和 0.37 ± 0.02 ; 相同浓度去甲氧基姜黄素处理相同时间后, MMP-2 和 MMP-9 表达量分别为 0.34 ± 0.02 和 0.23 ± 0.01 ; 而双去甲氧基姜黄素处理后分别为 0.26 ± 0.02 和 0.16 ± 0.01 。段海霞等^[12]研究双脱甲氧基姜黄素对 SKOV3 (卵巢癌细胞株) 生长的影响, 发现双脱甲氧基姜黄素通过将 SKOV3 生长周期阻滞于 G₁ 期, 影响 DNA 合成而抑制细胞生长, 其抗增殖效应呈剂量时间依

赖性,且双脱甲氧基姜黄素可通过抑制 STAT3 信号通路而抑制肿瘤细胞的迁移,通过抑制 Fn (纤维连接蛋白)及 Matrigel 胶(基底膜基质胶)的活性而抑制癌细胞黏附作用,且存在剂量依赖性。大量实验结果表明,Wnt 信号的过表达将激活与细胞周期及增殖相关的原癌基因,促进肿瘤发生。刘煜亮^[13]通过离体实验得出姜黄素和双去甲氧基姜黄素可通过低甲基化作用使 WIF-1 (Wnt 信号抑制因子-1)启动子去甲基化,使其与 Wnt 分子结合而下调 Wnt 信号通路,从而抑制非小细胞肺癌 A549、H460、SPC-A-1 细胞的生长,但双去甲氧基姜黄素去甲基化的能力比姜黄素高一倍。以 NOD/SCID 小鼠为研究对象,通过将非小细胞肺癌 A549 细胞种植于裸鼠皮下进行在体实验,用普通饮食和双去甲氧基姜黄素进行干预,发现双去甲氧基可抑制小鼠皮下移植肿瘤的形成,并可导致肿瘤的自发性坏死。

1.2 氨基化

氨基化包括氨解和胺化。氨解指氨和有机化合物发生复分解而生成伯胺的反应。胺化是指氨与双键加成生成胺的反应。氨基是有机化合物合成中常见的重要官能团,氨基具有保护作用、定位功能,作为一个活化基团,其还具有其他很多辅助功能。因此,氨基的引入可以增加姜黄素的水溶性,增加其抗肿瘤功能。由哌嗪基姜黄素与由贝里斯-希尔曼反应产生的烯丙基溴化物合成的新季铵类姜黄素(姜黄素 5a)水溶性强,对 MiaPaCa-2 (胰腺癌细胞)、MDA-MB-231 (人乳腺癌细胞)和 4T1 (小鼠乳腺癌细胞)3 种肿瘤细胞株的毒性比姜黄素强。在健康小鼠体内对具有代表性的姜黄素 5a 进行初步的全身性毒性测定,通过在两组生长状况相同的健康小鼠腹腔内分别注入生理盐水与姜黄素 5a 发现,对照组和实验组的小鼠体重的增加量大致相同,并且实验中所有用姜黄素 5a 饲喂的小鼠都能存活,表明姜黄素对正常细胞的生长与增殖没有抑制作用,即对正常细胞没有毒性作用。在 MiaPaCa-2 的胰腺癌异种移植小鼠模型中,给予姜黄素 5a、吉西他滨和姜黄素 5a 与吉西他滨组合三种药物的处理,发现两种化合物的组合对肿瘤细胞的抑制作用较两种药物单用效果更强,且姜黄素 5a 不会抑制正常细胞的生长与增殖^[14]。联氨基姜黄素(hydrazinocurcumin, HC)是另一种氨基化姜黄素(图 3)。王晓飞等^[15]以人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 为研究对象,发现联氨基姜黄素能抑制癌细胞中 STAT3 信号转导通路,从而抑制乳腺癌细胞增殖、迁移,并诱导细胞

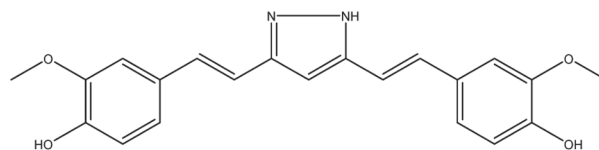


图3 氨基化

凋亡,具有比姜黄素更强的量效关系。同时,王晓飞^[16]也发现姜黄素和联氨基姜黄素对人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 的 IC₅₀ (半抑制浓度)分别为 26.9 μmol/L 和 3.37 μmol/L,且 5 μmol/L 的姜黄素处理乳腺癌细胞后克隆形成减少了 50%,而相同浓度的联氨基姜黄素处理后减少了 95%,表明联氨基姜黄素的抗肿瘤功能明显强于姜黄素。任玉国等^[17]制备了联氨基姜黄素脂质体纳米颗粒(HC-NPs),以对数生长期的 MDA-MB-231 (人乳腺癌)细胞为研究对象,以流式细胞术(flow cytometry, FCM)检测细胞凋亡,以 Western blotting 法测定 p-STAT3 抗体(抗体(B-7))、Cyclin D1 抗体、Bcl-2 (B 淋巴细胞瘤-2, B-cell lymphoma-2)、Survivin (凋亡抑制蛋白)和 MMP-9 (基质金属蛋白酶, matrix metalloprotein)蛋白的表达水平,以 Transwell 法测定肿瘤细胞侵袭迁移,研究 HC-NPs 对肿瘤的抑制作用与机制。结果表明,HC-NPs 能降低乳腺癌细胞的迁移,且通过下调 JAK/STAT 信号通路抑制肿瘤生长。赵冀安^[18]通过体外实验得出姜黄素和联氨基姜黄素对肝癌细胞株 HepG2 的 IC₅₀ 分别为 (25.43 ± 2.86) μmol/L 和 (5.84 ± 0.97) μmol/L,且两者均通过抑制 JAK2/STAT3 (Janus 蛋白酪氨酸激酶 2/ 信号转导子和转录激活子 3) 细胞信号转导通路而抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞凋亡。同时,以大鼠肝癌的动物模型进行整体实验发现,联氨基姜黄素比姜黄素更有效地降低肝癌的发生率,并更好地抑制二乙基亚硝胺(DEN)对大鼠肝脏的毒性作用。

1.3 烯酮化

烯酮化的姜黄素具有更高的水溶性和稳定性,可提高对自由基的清除能力,增加对非酶糖基化的抑制作用,提高其生物利用度与抗肿瘤能力。Chuprajob 等^[19]通过醇醛缩合合成天然三烯酮姜黄素(化合物 4、化合物 5)和三烯酮类似物姜黄素(化合物 9 到 20)(图 4),对这些类似物对人口腔癌 KB 细胞系的细胞毒性进行了评价,发现 1,4,6-三烯-3-酮姜黄素类似物对人口腔表皮样癌 KB 细胞系的细胞毒性比姜黄素更强。通过对结构-活性关系的研

究发现, 在芳环上有间位氧的类似物的功能比氧在邻位和对位上强。有游离酚羟基的衍生物比相应的甲基醚衍生物更有效。化合物 11、18 和 20 比抗癌化合物玫瑰树碱更有效。同时, 也对所有这些化合物对非癌细胞的毒性作了检测, 结果发现化合物 11、12 和 17 毒性比姜黄素低, 分别表现出 35.46、33.46 和 31.68 的高选择性指数。Roman 等^[20]对姜黄素进行烯酮类改造, 发现其抗肿瘤能力比姜黄素强。薛贵华^[21]以姜黄素为母体结构, 4-哌啶酮水合盐酸盐为原料, 经氮烷基化、羟基保护、醛缩缩合反应合成了 19 个新型二苯烯酮类姜黄素衍生物, 并用光谱分析和 MTT 法分别检测其结构及其对人前列腺肿瘤细胞 Pc-3 的抑制作用, 结果显示, 大多数化合物都有良好的肿瘤抑制作用, 合成的二苯烯酮类姜黄素衍生物中编号为 a3、b3 的化合物的 IC_{50} 值分别达 $0.54 \mu\text{mol/L}$ 和 $0.25 \mu\text{mol/L}$, 其肿瘤抑制作用明显优于先导物姜黄素 (姜黄素的 IC_{50} 值为 $19.34 \mu\text{mol/L}$)。

1.4 萜烯化

许多研究表明, 萜烯类化合物往往具有抗病毒、抗氧化、抗癌等活性, 对姜黄素进行萜烯官能团改造, 可赋予姜黄素更强的抗氧化性。Lin 等^[22]利用加成、缩合、狄尔斯-阿尔德环化和电取代反应合成了十四萜烯共轭的姜黄素 J~W(1~14)(图 5), 结果发现, 萜烯姜黄素比姜黄素和 AR- β -姜黄酮有更高的肿瘤细胞毒性。萜烯姜黄素 Q(8) 对人乳腺癌细胞 MCF-7 有高达 $IC_{50}=3.9 \mu\text{mol/L}$ 的细胞毒性, 且对线粒体介导的细胞凋亡有重要作用。

1.5 金属络合物

姜黄素的稳定性较低, 金属与姜黄素络合可使姜黄素具有较好的稳定性, 且可能提高其催化活性、电学和光学性能以及选择性, 近年来受到关注。Jahangoshaei 等^[23]通过光谱技术对镓姜黄素的结构、功能和过氧化氢酶 (HRP) 的氧化稳定性的影响进

行了评价, 通过 MTT 测定复合物对膀胱癌、MCF-7 乳腺癌和 LNCaP 前列腺癌细胞系 (prostate carcinoma cell lines, LNCaP) 的细胞毒性, 通过稀释实验探讨复合物对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抗菌活性, 结果表明, 其对膀胱癌、乳腺癌 MCF-7 和前列腺癌细胞系有细胞毒性作用, 该复合物提高了 HRP 的活性。

Banerjee 等^[24]通过实验研制出了具有抗癌性能和较高稳定性的姜黄素钴 (III) 和姜黄素锌 (II)(图 6), 发现姜黄素金属络合物在可见光中能破坏癌细胞, 而在黑暗中具有微毒性。姜黄素金属络合物的暗毒性可通过选择合适的金属和减少三元结构中的辅助配体实现。姜黄素金属络合物还可以被引导到特定亚细胞器上。研究表明, 通过选择合适的配体, 姜黄素金属络合物可选择性排除正常细胞, 与癌细胞靶向结合, 从而达到抑癌作用。

1.6 单羰基化

与其他许多官能团类似, 单羰基的引入也可提高姜黄素的稳定性, 改善药代动力学, 提高药物生物利用度。周代营等^[25]采用氮烷基化、羟基保护、

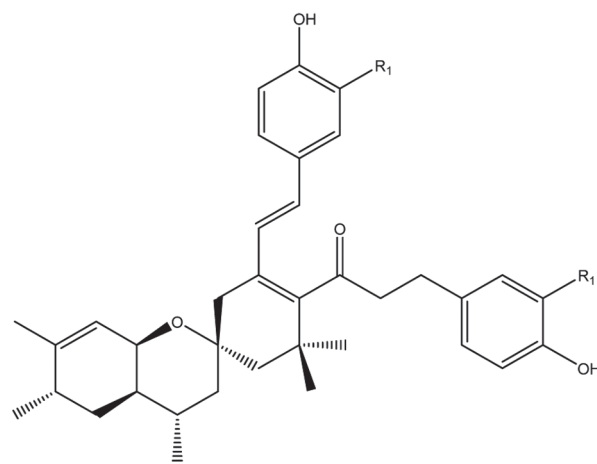


图5 萜烯化

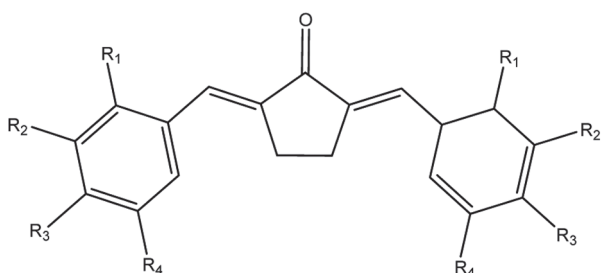


图4 烯酮化

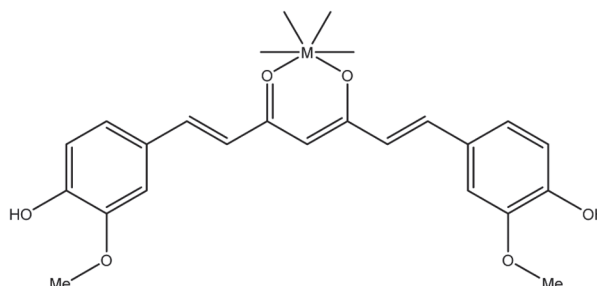


图6 金属络合物

醛酮缩合的三步反应合成了 8 个新型单羰基姜黄素类似物 (图 7), 并用一系列光学分析其结构特点, 用 MTT 染色法检测其抗肿瘤作用, 结果发现, 所合成的化合物均比原姜黄素抗肿瘤功能强, 其中化合物 A6 的抗癌活性比姜黄素提高 40 倍以上。吴建章等^[26] 设计并合成了多个单羰基姜黄素类似物, 发现编号为 A5 的化合物对人胃癌细胞 SGC7901 生长的抑制活性比姜黄素强, 其与姜黄素的 IC_{50} 值分别为 $(13.23 \pm 1.24) \mu\text{mol/L}$ 和 $(20.87 \pm 8.09) \mu\text{mol/L}$ 。Weng 等^[27] 设计了 37 个新型的长链烷基化的单羰基姜黄素类似物, 分别标号为 1~37。用 MTS 法检测这些化合物对胃肠道肿瘤细胞的细胞毒性, 结果表明, 化合物 5、28 和 29 对胃癌细胞增殖的抑制作用最强。流式细胞术进一步检测了 5、28 和 29 对细胞凋亡的影响, 再用免疫印迹分析 B 淋巴细胞瘤 -2 蛋白 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 和促半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (pro-caspase-3) 的表达水平, 发现化合物 5、28、29 通过诱导人胃癌细胞凋亡, 增加 PARP 的分裂能力, 降低 Bcl-2 蛋白和促半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 的表达水平而起抑癌作用, 并且体外实验结果显示, 化合物 28 在人胃癌细胞 (SGC7901) 异种移植小鼠模型中抑制肿瘤的能力最强。Zhou 等^[28] 通过氮烷基化、羟基保护、醛酮缩合反应合成了 16 个新的单羰基姜黄素类似物, 并对其抗癌活性进行了测定, 结果表明, 16 个单羰基姜黄素类似物均对 H1299 (人肺癌细胞)、HT-29 (结肠癌细胞)、Bx PC-3 (人胰腺癌细胞) 和 PC-3 (人前列腺癌细胞) 有较强的抑制作用。

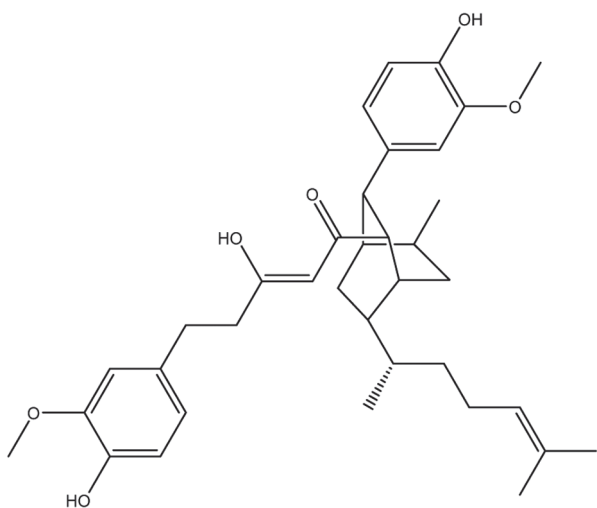


图7 单羰基化

微管是细胞骨架的主要成分之一, 微管的重组与去重组影响细胞生命周期和细胞分裂。微管蛋白是组成微管的蛋白质, 对于微管的形成十分关键, 因此, 通过抑制微管蛋白而影响肿瘤细胞微管的重组与去重组, 进而抑制肿瘤细胞的增殖, 是近年来另一种新的肿瘤抑制途径。单羰基姜黄素和吡啶酮通过三唑环连结形成新型的化合物, 是一种微管蛋白抑制剂。Sharma 等^[29] 将单羰基姜黄素和吡啶酮通过三唑环连结形成 42 个新型的单羰基姜黄素衍生物 (编号 SA1~SA14、SB1~SB14、SC1~SC14), 并在体外测定其对人类单核细胞型淋巴瘤 (human acute monocytic leukemia cell line, THP-1)、COLO-205 (人结肠癌细胞)、HCT-116 (人结肠癌细胞)、A549 (肺癌细胞系)、HeLa (henrietta Lacks)、CAKI-I (人肾癌细胞)、PC-3 (人前列腺癌细胞)、MIAPACA-2 (胰腺癌细胞系) 等人癌细胞系的细胞毒性。结果表明, 环 X 的性质和在 R 上的取代位置影响化合物的活性。免疫荧光技术证实, 编号为 SA2 的化合物能显著抑制微管蛋白聚合 (抗 HCT-116 的 $IC_{50} = 1.2 \mu\text{mol/L}$), 从而导致微管被破坏。分子模拟研究表明, 化合物 SA2 通过微管蛋白的姜黄素结合位点而发挥细胞毒性和抑制微管蛋白作用。

2 姜黄素复合物及其肿瘤抑制作用

部分具有良好抗肿瘤功能的药物, 是由姜黄素与其衍生物、类似物或其他物质发生化学反应生成的。这种由两种或两种以上的物质按比例混合构成一个整体的物质就是复合物。姜黄素复合物由姜黄素与其他物质以一定比例混合在一起制备而成。姜黄素复合物的种类有 3 种: 氧钒 (vanadyl, IV) 复合物、烷氧基联苯 / 姜黄素偶联物和姜黄素环糊精复合物。

2.1 氧钒(IV)复合物

细胞毒作用是由细胞或者化学物质引起的单纯的细胞杀伤事件, 不依赖于凋亡或坏死的细胞死亡机理。由单阴离子姜黄素 (CURC)、双去羟基姜黄素 (bDHC)、双去甲氧基姜黄素 (BDMC) 和一系列复杂的化合物制备成的氧钒 (IV) 复合物, 在可见光下能诱导 DNA 切割, 具有光激发的细胞毒作用。该复合物对小鼠胸腺 DNA 有很高的亲和力, 可使质粒 DNA 在 647 nm 红光处光裂解产生 OH 自由基^[30]。同时, 该复合物在 400~700 nm 可见光范围内, 对宫颈癌细胞和人肝癌细胞有细胞毒性^[30]。电感耦合等离子体质谱 (inductively coupled plasma mass

spectrometry, ICP-MS) 和荧光显微镜研究结果显示, 该复合物处理 4 h 即可见癌细胞摄取该复合物^[30]。

2.2 烷氧基联苯/姜黄素偶联物

用双环醇、丙酮及具有不同取代基的苯甲醛为原料, 经吡啶氯铬酸盐 (pyridinium chlorochromate, PCC) 氧化和两步羟醛缩合/醇醛缩合反应制备成 12 个烷氧基联苯/C5-姜黄素偶联物 3a~3l, 经 MTS 法分别测定 12 个目标化合物对敏感 K562 (人慢性骨髓性白血病细胞) 及耐药 K562 肿瘤细胞的抑制作用, 结果表明这 12 个复合物对敏感 K562 及耐药 K562 肿瘤细胞都有生长抑制作用, 复合物 3b 的抑制作用最强^[31]。

2.3 姜黄素环糊精复合物

姜黄素较低的水溶性和生物利用度影响了它的治疗潜力。为解决这个问题, 研究人员用不同方法制备了姜黄素与磺丁基醚- β 环糊精 (sulfobutyl- β -cyclodextrin, SBE- β -CD) 合成的新的水溶性复合物, 通过傅立叶变换红外、磁共振、差示扫描量热法、扫描电镜、相溶解度研究和图象法等研究发现, SBE- β -CD 大大增加姜黄素的水溶性 (25 °C, 从 0.56~102.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 并发现了冻干方法是获得固体复合物的最好制备技术, 复合物通过增加姜黄素的抗氧化活性, 提高了其对入肝癌细胞 HepG-2 的抑制活性^[32]。

3 讨论

抗肿瘤的姜黄素衍生物及复合物总结见表 1。这些实验均在小鼠、兔、鸡等实验动物中进行, 但人与动物是有差异的。回顾新药评价历史, 就会发现不少药物在动物实验中有效, 而在临床应用中效

果不佳, 如苜蓿基青霉素对动物感染有效, 对人却基本无效。当然, 相反的例子也有, 且研究中都提出了对姜黄素进行不同改造可增加姜黄素的抗肿瘤能力, 但没有实验对这些不同的改造进行对比, 找出抗癌能力最强的改造方式。同时, 有些实验也并未将衍生物及复合物与原姜黄素的抗癌能力进行对比, 若能运用数据说明改造后的姜黄素比原姜黄素的抗肿瘤能力提高多少, 并说明其抗肿瘤机制是否有所改变, 则有较好的研究价值。另外, 有的实验证明, 改造后的姜黄素衍生物及其复合物对正常细胞无毒, 但有部分实验并未对其进行毒副作用检测, 这显然是不容忽视的问题, 改造后的姜黄素及其复合物对肿瘤细胞的抑制杀伤作用增强, 其对正常细胞的毒性是否也会随之增加, 这是未来研究的又一个方向。因此, 姜黄家族被应用于肿瘤的临床治疗还有一段路程。姜黄提取容易, 产量较高, 随着科学技术发展, 一旦姜黄素的修饰及抗肿瘤机制被完全揭示, 找出最有效的姜黄素修饰方式, 并通过临床试验, 将会给患者带来福音。

[参 考 文 献]

- [1] Chang HB, Chen BH. Inhibition of lung cancer cells A549 and H460 by curcuminoid extracts and nanoemulsions prepared from *Curcuma longa* Linnaeus. *Int J Nanomed*, 2015, 10: 5059-80
- [2] 王海晶, 杨和平. 姜黄挥发油对人肺腺癌A549细胞作用的形态学研究. *第三军医大学学报*, 2005, 27: 220-3
- [3] 蒋建兰, 丁洪涛, 苏鑫, 等. 基于组效关系的姜黄挥发油抗肿瘤活性成分辨识研究. *分析化学*, 2012, 40: 1488-93
- [4] 孙秀燕, 郑艳萍, 李德山, 等. 姜黄油提取物乳注射液体内抗癌活性的研究. *中国药理学通报*, 2008, 24: 976-7
- [5] Kesharwani RK, Srivastava V, Singh P, et al. A novel

表1 姜黄素衍生物及其复合物抗肿瘤

姜黄素改造方式	疗效	作用机制	毒副作用
去甲基化	增加	抑制P-糖蛋白介导的ATP水解作用 ^[6] ; 抑制AMPK及其下游通路 ^[8] ; 改变线粒体膜电位诱导细胞凋亡 ^[9] ; MMP-2和MMP-9的表达 ^[11] ; 生长周期阻滞; 于G ₁ 期 ^[12] 下调Wnt信号通路 ^[13] 等	无 ^[7,10]
氨基化	增加	抑制癌细胞中STAT3信号转导通路 ^[15,18] ; 诱导细胞凋亡 ^[17-18] ; 下调JAK/STAT信号通路 ^[17]	无 ^[14]
金属络合物	增加	细胞毒性 ^[23] ; 与癌细胞靶向结合 ^[24]	无 ^[24]
萜烯化	增加	细胞凋亡 ^[22]	—
烯酮化	增加	细胞毒性 ^[19] ;	无 ^[19]
单羰基化	增加	诱导细胞凋亡 ^[27] ; 增加PARP的分裂能力 ^[27] ; 降低Bcl-2蛋白和pro-caspase-3的表达水平 ^[27] ; 抑制微管蛋白聚合 ^[29]	—
氧钒(IV)复合物	—	细胞毒性	—
烷氧基联苯/姜黄素偶联物	—	抑制肿瘤细胞生长	—
姜黄素环糊精复合物	增加	增加抗氧化活性、提高对肿瘤细胞的抑制活性	—

- approach for overcoming drug resistance in breast cancer chemotherapy by targeting new synthetic curcumin analogues against aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1A1) and glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β). *Appl Biochem Biotechnol*, 2015, 1: 1996-2017
- [6] Teng YN, Hsieh YW, Hung CC, et al. Demethoxycurcumin modulates human P-glycoprotein function via uncompetitive inhibition of ATPase hydrolysis activity *J Agric Food Chem*, 2015, 63 : 847-55
- [7] Feng L, Li Y, Song ZJ, et al. Synthesis and biological evaluation of curcuminoid derivatives. *Chem Pharm Bull*, 2015, 63: 873-81
- [8] Shieh JM, Chen YC, Lin YC, et al. Demethoxycurcumin inhibits energy metabolic and oncogenic signaling pathways through AMPK activation in triple-negative breast cancer cells. *J Agric Food Chem*, 2013, 61: 6366-75
- [9] 苗久旺, 张钦德, 王洪波, 等. 双去甲氧基姜黄素通过降低线粒体膜电位诱导人白血病K562细胞凋亡. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21: 109-13
- [10] 曾小飞, 马瑞东, 尚观胜, 等. 双脱甲氧基姜黄素对黑色素瘤B16-F10细胞增殖、凋亡的影响. *实用医学杂志*, 2016, 32: 50-3
- [11] 徐玉峰. 姜黄素、去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素对人肝癌细胞HepG2中MMP-2、MMP-9蛋白表达的影响[D]. 河北: 河北医科大学, 2014
- [12] 段海霞. 双脱甲氧基姜黄素介导STAT3信号通路对卵巢癌细胞侵袭和转移的影响[D]. 西安: 第四军医大学, 2011
- [13] 刘煜亮. 姜黄素-3通过恢复肺癌细胞内WIF-1表达诱导肺癌细胞凋亡机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2011
- [14] Solano LN, Nelson GL, Ronayne CT, et al. Synthesis, *in vitro*, and *in vivo* evaluation of novel functionalized quaternary ammonium curcuminoids as potential anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 5777-80
- [15] 王晓飞, 郭变琴, 张曦文, 等. 联氨基姜黄素抑制STAT3信号通路对乳腺癌MDA-MB-231细胞侵袭迁移性的影响. *第三军医大学学报*, 2011, 33: 111-5
- [16] 王晓飞. 联氨基姜黄素抑制STAT3信号通路对乳腺癌细胞的影响[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011
- [17] 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. *现代肿瘤医学*, 2016, 24: 16-8
- [18] 赵冀安. 联氨基姜黄素对肝癌的防护作用及其机制的实验研究[D]. 河北: 河北医科大学, 2014
- [19] Chuprajob T, Changtam C, Chokchaisiri R, et al. Synthesis, cytotoxicity against human oral cancer KB cells and structure-activity relationship studies of trienone analogues of curcuminoids. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 2839-44
- [20] Roman BI, DeRyck T, Verhasselt S, et al. Further studies on anti-invasive chemotypes. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 1021-5
- [21] 薛贵华. N杂二苯烯酮类姜黄素衍生物的设计、合成及其抗肿瘤活性研究[D]. 广州: 广东工业大学, 2013
- [22] Lin X, Ji S, Qiao X, et al. Density functional theory calculations in stereochemical determination of terpecurcumins J-W, cytotoxic terpene-conjugated curcuminoids from *Curcuma longa* L. *J Org Chem*, 2013, 78: 11835-48
- [23] Jahangoshaei P, Hassani L, Mohammadi F, et al. Investigating the effect of gallium curcumin and gallium diacetylcurcumin complexes on the structure, function and oxidative stability of the peroxidase enzyme and their anticancer and antibacterial activities. *J Biol Inorg Chem*, 2015, 20: 1135-46
- [24] Banerjee S, Chakravarty AR. Metal complexes of curcumin for cellular imaging, targeting, and photoinduced anticancer activity. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 2075-83
- [25] 周代营, 田宇光, 杜志云, 等. 新型单羰基姜黄素类似物的合成及抗肿瘤活性研究. *华南师范大学学报: 自然科学版*, 2014, 4: 82-5
- [26] 吴建章, 王聪, 蔡跃飘, 等. 单羰基姜黄素衍生物的合成、晶体结构、体外抗菌及抗肿瘤活性研究. *有机化学*, 2010, 30: 884-9
- [27] Weng Q, Fu L, Chen G, et al. Design, synthesis, and anticancer evaluation of long-chain alkoxyated monocarbonyl analogues of curcumin. *Eur J Med Chem*, 2015, 103: 44-55
- [28] Zhou DY, Zhao SQ, Zheng X, et al. Synthesis and anticancer activity study of curcumin-related compounds containing benzyl piperidone. *J Chn Pharmaceut Sci*, 2015, 8: 254-9
- [29] Sharma S, Gupta MK, Saxena AK, et al. Triazole linked mono carbonyl curcumin-isatin bifunctional hybrids as novel anti tubulin agents: design, synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23: 7165-80
- [30] Balaji B, Balakrishnan B, Perumalla S, et al. Photoactivated cytotoxicity of ferrocenyl-terpyridine oxovanadium(IV) complexes of curcuminoids. *Eur J Med Chem*, 2014, 85: 458-67
- [31] 谷小珂, 张嫣红, 张成娇, 等. 烷氧基联苯/姜黄素偶联物的合成及抗耐药肿瘤活. *国际研究杂志*, 2014, 41: 680-5
- [32] Cutrignelli A, Lopodota A, Denora N, et al. A new complex of curcumin with sulfobutylether- β -cyclodextrin: characterization studies and *in vitro* evaluation of cytotoxic and antioxidant activity on HepG-2 cells. *J Pharm Sci*, 2014, 103: 3932-40