

植物化学物山竹子素的抗癌效应及其机制研究进展

沈愁^{1,2}, 徐新明¹, 陆荣柱², 陈健¹

1. 江苏大学附属昆山医院肝胆外科, 江苏 苏州 215300

2. 江苏大学医学院, 江苏 镇江 212013

摘要:

山竹子素是从山竹果壳中提取出来的一种植物化学物质, 其结构为聚异戊二烯化的二苯甲酮。大量研究表明, 山竹子素对头颈癌、肺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、前列腺癌等肿瘤有抗癌功效, 其抗癌效应可能与抗氧化、抗炎、抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、抑制自噬作用有关。研究发现, 多种与炎症和肿瘤相关的信号通路及生物分子, 如NF-κB、STAT、Akt、Wnt、MAPK和COX等参与到山竹子素的抗癌效应中。现有研究表明, 山竹子素因其高效抗肿瘤和对正常细胞低毒的特性可作为一种有前途的抗肿瘤药物, 但仍需在相关癌症的体外实验及动物模型中开展研究, 为其药物研发及临床应用打下基础。

关键词: 山竹子素; 植物化学物; 抗癌; 信号通路

Advances on anti-cancer effects and mechanisms of phytochemical garcinol SHEN Chou^{1,2}, XU Xin-ming¹, LU Rong-zhu², CHEN Jian¹ (1. Department of Hepatobiliary Surgery, Kunshan Hospital Affiliated to Jiangsu University, Suzhou, Jiangsu 215300, China; 2. Medical College of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212013, China)

Abstract:

Garcinol is the principle bioactive compound derived from the rind of the fruiting bodies of *Garcinia indica*. Its structure is polyprenylated benzophenone. A variety of studies have shown that it has anti-cancer effects on head and neck cancer, lung cancer, breast cancer, hepatocellular carcinoma, pancreatic cancer, colon cancer, prostate cancer, and other tumors, and such effects may be related to anti-oxidation, anti-inflammation, cell proliferation suppression, induction of apoptosis, and inhibition of autophagy. Studies have shown a variety of signaling pathways related to inflammation and tumors: NF-κB, STAT, Akt, Wnt, MAPK, and COX, for instance, are involved in the anti-cancer effects of garcinol. Available studies have shown that garcinol can be a promising anti-tumor drug because of its high anti-cancer therapeutic efficacy and low toxicity to normal cells; however, more *in vitro* and animal experiments of related cancers are necessary to lay the foundation for its drug research and development and clinical application.

Keywords: garcinol; phytochemical; anti-cancer; signaling pathway

山竹子素是从热带水果山竹中提取的一种植物化学物, 化学结构与姜黄素相似。山竹子素不仅可用于治疗消化性溃疡、糖尿病及神经系统疾病, 还具有抗癌作用。在现行的多靶点联合治疗肿瘤的方案中, 山竹子素不仅可阻断多种肿瘤生存相关的信号通路发挥其抗癌效应, 而且也弥补了其他化疗药物具有细胞毒性的缺陷^[1]。本文主要介绍山竹子素的化学特性及其可能的抗癌机制, 为其临床应用提供依据。

1 山竹子素的理化特性

山竹子素 (garcinol, Garc) 提取自山竹果壳, 是一种黄色晶体化合物, 也称山竹醇、藤黄素^[2]。Garc的分子式是C₃₈H₅₀O₆, 分子量为602.39, 熔点为132°C, 沸点为710.76°C^[3]。Garc的化学结构为聚异戊二烯化的二苯甲酮, 五个异戊二烯侧链

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19233

基金项目

昆山市科技计划项目 (KS18055)

作者简介

沈愁 (1993—), 男, 硕士生;
E-mail: 985665459@qq.com

通信作者

陈健, E-mail: chen_jian818@163.com

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-04-12

录用日期 2019-08-30

文章编号 2095-9982(2019)12-1175-07

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

沈愁, 徐新明, 陆荣柱, 等. 植物化学物山竹子素的抗癌效应及其机制研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (12): 1175-1181.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19233

Funding

This study was funded.

Correspondence to

CHEN Jian, E-mail: chen_jian818@163.com

Competing interests None declared

Received 2019-04-12

Accepted 2019-08-30

To cite

SHEN Chou, XU Xin-ming, LU Rong-zhu, et al. Advances on anti-cancer effects and mechanisms of phytochemical garcinol[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(12): 1175-1181.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19233

的二苯甲酮衍生物连接到中间苯三酚环上(图1)。

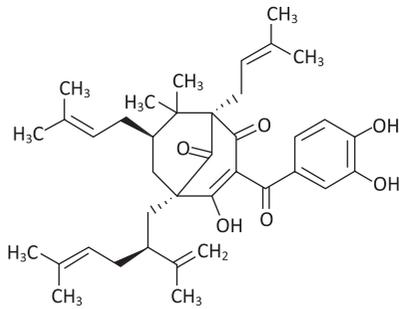


图1 山竹子素的化学结构

2 山竹子素的抗癌作用

2.1 头颈癌

利用含4-硝基喹啉(4-nitroquinoline, 4-NQ)(质量分数为0.02%)的饮用水诱导制备大鼠舌癌模型,用含0.1%或0.5% Garc的饲料分别在4-NQ诱导舌癌过程中干预10周和诱导舌癌成功后干预22周,免疫组化结果显示,含Garc的饲料干预后大鼠舌癌组织的增殖指标(BrdU标记指数和cyclin D1阳性细胞率)明显降低,表明Garc对4-NQ诱导的大鼠舌癌的癌前病变和肿瘤发生有抑制作用^[4]。另一研究证实,Garc在7,12-二甲基苯并[a]蒽[7,12-Dimethylbenz[a]anthracene, DMBA]诱发的仓鼠颊囊癌中具有明显的抗癌作用,用含0.5% DMBA的石蜡油0.1 mL在6~8周的仓鼠左颊连续涂抹3周,然后分别采用0.5、5.0、50.0 mmol/L的Garc局部涂抹1周,结果表明,Garc干预显著减少了肿块的大小^[5]。Garc对三种口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell cancer, OSCC)(SCC-4、SCC-9和SCC-25)细胞增殖均显示出抑制效应:MTT法显示Garc作用于SCC-4、SCC-9和SCC-25三种细胞48 h的 IC_{50} 分别是5、10、15 $\mu\text{mol/L}$ ^[6]。在另一类OSCC细胞SCC-15中,10 $\mu\text{mol/L}$ Garc作用24 h即可产生抑制效应,使细胞周期发生G1期停滞;Garc浓度为5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 时,SCC-15细胞以早期凋亡为主且在20 $\mu\text{mol/L}$ 时Garc引起的早期凋亡高于对照组,而60 $\mu\text{mol/L}$ Garc则引起SCC-15细胞发生晚期凋亡^[7-8]。Garc通过促进糖酵解关键酶(己糖激酶、丙酮酸激酶和乳酸脱氢酶)的表达,增强上述三种糖酵解关键酶的酶活性,进而抑制人口腔鳞癌细胞系CAL27细胞的增殖^[9]。而对于不同来源的头颈癌细胞,Garc有着不同的剂量-效应关系:10 $\mu\text{mol/L}$ Garc干预24 h即可对人鳞状细胞癌UMSCC1细胞产生抑制效应,而10 $\mu\text{mol/L}$ Garc对

CAL27的细胞活力产生抑制效应需要48 h^[10]。

在头颈部鳞癌细胞系(UMSCC1、CAL27和MDA686LN)中,MTT试验表明,相对于单独使用一种药物,Garc和顺铂的联合应用增强了生长抑制效应。Garc(15 $\mu\text{mol/L}$)和顺铂(5 $\mu\text{mol/L}$)的联合使用时,三种细胞系(UMSCC1、CAL27和MDA686LN)的细胞凋亡率分别为67%、53%和54%,而任一药剂单独使用时的细胞凋亡率较低,15 $\mu\text{mol/L}$ Garc诱导三种细胞系的凋亡率分别为23%、15%和15%;顺铂诱导三种细胞系的凋亡率分别为28%、25%和25%。在人头颈部鳞癌CAL27细胞构建的异种移植瘤裸鼠模型中,Garc和顺铂联合处理4周后的移植瘤体积比单独使用时降低^[11]。

2.2 肺癌

在肺癌细胞系中,Garc对不同p53表型的肺癌细胞显示出不同的抗肿瘤效果^[12]:2.5 $\mu\text{mol/L}$ Garc干预24 h即可对p53-野生型H460肺癌细胞显示出增殖抑制效应,而在p53-缺失型H1299肺癌细胞中则需要48 h;5.0 $\mu\text{mol/L}$ Garc干预48 h即可使p53-野生型H460细胞存活率降低50%,而对于p53-缺失型H1299肺癌细胞要达到同样抑制效果,剂量则需要7.5 $\mu\text{mol/L}$;细胞周期试验结果表明,10 $\mu\text{mol/L}$ 的Garc作用24 h,即可在p53-缺失型H1299肺癌细胞中存在明显的浓度依赖型G1期停滞,G1期的细胞数百分比从对照组的63.7%增加至76.0%,然而对于p53-野生型H460肺癌细胞,Garc引起的是细胞凋亡,而不是G1期停滞;在另外两种肺癌细胞系(A-549和H441)中,5 $\mu\text{mol/L}$ Garc作用48 h即有增殖抑制效应,但是Garc以相同时间和剂量作用于人肺(支气管)上皮细胞(BEAS-2B细胞系),却无明显的细胞毒性,提示了Garc对正常细胞无毒性或毒性低。

在肺癌的异种移植荷瘤小鼠模型中,以5 mg/kg(以每千克体重计,后同) Garc进行腹腔内注射,5次/周,6周后肿瘤的生长明显受抑制,且实验组与对照组的小鼠体重均随时间增加而增加,表明Garc没有明显的全身毒性^[13]。

Garc作为天然的组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)抑制剂,能干扰电离辐射所致DNA双链断裂的修复过程中多种关键染色质调节蛋白的作用^[14]。Garc可增强放射疗法对A549肺癌细胞和HeLa宫颈癌细胞的杀伤作用,同时Garc不影响正常人肺成纤维细胞HFL-1细胞对放射线的敏感性^[15]。

2.3 乳腺癌

在乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB231 细胞中, Garc 通过引起 G0/G1 期细胞周期停滞, 抑制尼古丁诱导的人乳腺癌细胞的增殖^[16]。Garc 作用于上述两种细胞 72 h 的 IC_{50} 分别为 14、17 $\mu\text{mol/L}$, 但对人正常乳腺细胞 (MCF-10A) 没有明显的细胞毒性^[17]。在 MDA-MB231 乳腺癌异种移植小鼠模型中, Garc 灌胃 5 mg/d, 连续 4 周后即可有效抑制肿瘤生长^[18]。

研究表明, 在 Balb/c 小鼠的乳腺癌细胞 (4T1 细胞) 中, Garc 联合紫杉醇治疗降低了肉眼可见的乳腺和内脏转移瘤的发生率, 此外, 用 Garc、紫杉醇或 Garc 联合紫杉醇处理后, Balb/c 小鼠体重和三个器官 (包括心脏、肝脏和肾脏) 相对重量参数没有显著的变化^[19]。上述证据提示, Garc 可以增强紫杉醇的抗癌效应, 且 Garc 联合紫杉醇治疗没有明显的全身副作用。

2.4 肝癌

在肝癌细胞 HepG2、C3A、HUH-7 和 PLC/PRF5 中, MTT 实验显示, 对于 HepG2、C3A 和 HUH-7 细胞, 50 $\mu\text{mol/L}$ 的 Garc 作用 24 h 即可使 50% 以上的癌细胞死亡, 而同等剂量的 Garc 对于 PLC/PRF5 要达到同样效果却需要 72 h; 对于凋亡指标的评价, 50 $\mu\text{mol/L}$ 的 Garc 作用 C3A 细胞 36 h 即引发凋亡蛋白 caspase-3 及核糖聚合酶的生成^[20]。另外, 在用无胸腺裸鼠构建的人肝癌细胞皮下移植瘤模型中, 当肿瘤达到一定大小 (直径约 0.5 cm) 时, 给荷瘤小鼠腹腔注射 Garc 1 mg/kg 或 2 mg/kg, 连续 3 周, 结果发现两种剂量的 Garc 对肿瘤生长均有明显抑制作用^[21]。

2.5 胰腺癌

10 $\mu\text{mol/L}$ 的 Garc 作用 72 h 即对胰腺癌细胞 BxPC-3 细胞的抑制率达 50%^[22]。Garc 的干预改变了胰腺癌细胞 G0/G1 期细胞周期分布, 对于 BxPC-3 细胞, 0 $\mu\text{mol/L}$ 和 40 $\mu\text{mol/L}$ Garc 作用时的 G0/G1 期比值为 18% 与 61%, 而对于胰腺癌细胞 (Panc-1 细胞), 给予同样剂量的 Garc, G0/G1 期比值为 32% 与 56%^[23]。

在 Garc 与姜黄素联合应用于 Panc-1 的实验中, 在取得相同的抗肿瘤效应下, 姜黄素与 Garc 的联合应用相对于单独使用姜黄素或 Garc, 减少了 2 至 5 倍单独处理时的使用量^[24]。

在转基因胰腺癌小鼠模型中, 质量分数为 0.05% 的 Garc 饲料组 (KGr 组) 和 Garc-吉西他滨 (腹腔注射, 100 mg/kg) 联合组 (KGG 组) 饲养 6 周后, 均可在胰腺癌早期延缓肿瘤的进展, 对照组 (CC 组) 的瘤体体积

增加率为 70%, KGr 组和 KGG 组的瘤体体积增加率均为 11%, 同时胰腺癌转移灶的体积增加率也由 CC 组的 100% 降低至 KGr 组的 67% 和 KGG 组的 50%。而且正常小鼠及胰腺癌小鼠前胃部分的 HE 染色及血涂片表明, Garc 的处理并没有显示出任何毒效应^[25]。

2.6 结肠癌

在炎症相关的结肠肿瘤发生发展中, Garc 可明显改善硫酸葡聚糖 (dextran sulphate, DSS) 和氧化偶氮甲烷 (azoxymethane, AOM) 诱导的结肠炎及炎症相关的结肠肿瘤的发生。Garc 的干预可明显改善 AOM/DSS 引起的结肠炎性缩短和异常隐窝灶的形成^[26]。在用含 AOM/DSS 饲料诱导 ICR 小鼠结肠肿瘤生成的实验中, 含 0.25% 或 0.50% Garc+AOM/DSS 饲料组与单纯含 AOM/DSS 饲料组相比, 饲养 24 周后, ICR 小鼠结肠肿瘤发生的多样性和肿瘤的大小明显受抑制^[27]。

在人结肠癌细胞 HT-29 中, 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 Garc 干预 24 h 即可抑制癌细胞活力及侵袭力, 此外, 20 $\mu\text{mol/L}$ 的 Garc 干预 9 h 即可引起线粒体功能障碍, 同样浓度的 Garc 作用 12 h 即可改变抗凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡蛋白 BAX 的比例, 并通过线粒体依赖途径导致细胞凋亡^[28]。在另一研究中^[29], Garc 干预 24 h 时抑制 HT-29 细胞活力的 IC_{50} 值是 41 $\mu\text{mol/L}$, 干预 48 h 的 IC_{50} 值是 27 $\mu\text{mol/L}$; 与对照组相比, 20 $\mu\text{mol/L}$ Garc 作用 24 h 时前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的表达即降低; 对于衡量血管生成受抑制的指标血管内皮生长因子, 20 $\mu\text{mol/L}$ Garc 作用 24 h 时血管内皮生长因子 mRNA 的表达即降低, 提示 Garc 可抑制血管生成。另外, 在衡量肿瘤细胞侵袭性的划痕试验中, 20 $\mu\text{mol/L}$ Garc 作用 24 h 时肿瘤细胞的侵袭即受抑制, 提示 Garc 可降低结肠癌细胞的侵袭性^[29]。研究发现 Garc 及其衍生物可抑制人结肠癌细胞 (HT-29、HCT-116 和 ICE-6) 的生长, 诱导凋亡, 但是小剂量 Garc (< 1 $\mu\text{mol/L}$) 可刺激正常细胞和癌细胞的生长, 其原因可能与小剂量的 Garc 上调了 AKT 和 ERK1/2 信号通路和促进生存素的表达有关^[30]。

2.7 前列腺癌

对于 PC3、LNCaP 和 DU-145 三种人源性的前列腺癌细胞, 30 $\mu\text{mol/L}$ Garc 处理 PC3 细胞 24 h, 细胞凋亡率即达到 75%^[31]。在动物实验中^[31], 通过在小鼠的肩胛骨之间注射 3×10^6 个 PC3 细胞建立异种移植瘤小鼠模型。当肿瘤体积达到 50~100 mm^3 时, 分别腹腔注射或灌胃给药 50 mg/(kg·d), 每周 5 d, 记录肿瘤体积, 连续 10 周, 总计 50 d。结果表明, Garc 干预组肿瘤体积明

显减少,为对照组的80%,凋亡蛋白 procaspase-3 和 procaspase-9 的表达减少,PARP 出现分裂。此外,凋亡相关蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 也明显减少。

2.8 白血病

在人白血病细胞中, Garc 以浓度和时间依赖性方式诱导人白血病细胞 HL-60 凋亡,其机制可能是诱发线粒体功能障碍, Garc 作用人白血病 HL-60 细胞 12 h 的 IC_{50} 值为 $9.42 \mu\text{mol/L}$ [32]。

上述研究按肿瘤类别分组,揭示了 Garc 的抗肿瘤效应,无论体内模型还是体外研究,都证明了 Garc 是一种有潜力的抗肿瘤物质。在同一类型的肿瘤中, Garc 以不同的分子机制抗肿瘤;在不同类型的肿瘤间, Garc 也可以相同的分子机制抗肿瘤;同等条件的 Garc 作用于不同的肿瘤细胞株也可能产生不同程度的抗肿瘤效应。

3 山竹子素抗癌分子机制及信号通路

Garc 通过作用于多种经典的抗肿瘤信号通路发挥作用,如: NF- κ B 信号通路、STAT 信号通路、Akt 信号通路、Wnt 信号通路、MAPK 信号通路等,从而抑制肿瘤细胞增殖,诱导凋亡。

3.1 NF- κ B 信号通路

在体外培养的肿瘤细胞中, Garc 以浓度依赖的方式抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 诱导的 NF- κ B 通路激活。在 NF- κ B 这一复杂的多节点的信号通路中, Garc 通过多途径抑制该通路: ①以时间依赖性的方式抑制磷酸化过程和降解构成型核因子 κ B (NF- κ B) 的抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B α); ②抑制 p65 的磷酸化从而抑制转录功能; ③通过抑制磷酸化的转化生长因子- β 激活激酶 1 (TGF- β activated kinase-1, TAK1) 和 I κ B α / β , 从而抑制其上游激酶 TAK-1 和 I κ B 激酶; ④通过抑制组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferases, HAT) 共激活效应从而抑制 NF- κ B 依赖型转录。Garc 抑制了 HAT 的共激活效应,损害了 HAT 的可访问性并且抑制了与 DNA 结合的密切程度,从而抑制和下调了抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL 和其他增殖相关分子如 cyclin D1、COX-2 和 iNOS。

在口腔鳞状细胞癌中, Garc 通过下调 NF- κ B 信号通路抑制增殖、血管生成和诱导凋亡 [6-10]。在乳腺癌中, Garc 以剂量依赖型方式抑制 NF- κ B 信号通路和下调它的靶基因,从而引起肿瘤细胞凋亡 [17]。在雌激素受体阳性的乳腺癌 MCF-7 细胞中, Garc 干扰 NF- κ B/

p65 的核转位进而下调 NF- κ B 信号通路 [33]。在 MDA-MB231 乳腺癌细胞中, Garc 通过下调 NF- κ B 信号和上调 miR-200s 从而减少其侵袭性 [34]。在胰腺癌细胞 Panc-1 和 BxPC-3 中, Garc 通过下调转录因子 NF- κ B 发挥抗肿瘤作用 [22]。在前列腺癌 LNCaP、C4-2B、PC-3 中, Garc 通过抑制 NF- κ B-DNA 结合能力,下调 NF- κ B 信号通路,抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡 [22]。

3.2 STAT 信号通路

在乳腺癌、前列腺癌和胰腺癌中, Garc 以剂量依赖型方式抑制 STAT-3 信号通路的表达及其磷酸化,从而抑制癌细胞的侵袭 [18]。在头颈部鳞癌 CAL27 细胞中, Garc 也可抑制 STAT-3 信号的表达发挥抗肿瘤效应 [10]。在肺癌细胞中, Garc 通过下调 Wnt/ β -catenin/STAT-3 信号发挥抗肿瘤效应 [13]。在肝癌 C3A 细胞系中, Garc 通过作用于 JAK-2 激酶和在乳腺癌细胞系中作用于 IFN- γ 诱导的 STAT-1, 抑制 STAT-3 磷酸化 [28, 34]。计算机模拟显示, Garc 通过作用于 STAT-3 的 SH2 结构域来抑制 STAT-3 的二聚化和乙酰化,进而阻碍 STAT-3 的核移位和与 DNA 结合;除此之外, Garc 是有效的赖氨酸乙酰转移酶抑制剂,可同时抑制 STAT-3 的乙酰化和磷酸化,且研究表明, Garc 与 STAT-3 的二聚体结构域直接结合,通过多种机制阻碍 STAT-3 与 DNA 的结合 [18]。

在 MDA-MB231 乳腺癌小鼠异种移植模型中, Garc 通过抑制 IL-6 诱导的 STAT-3 磷酸化和尿激酶型纤溶酶原激活物、血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的产生,抑制 STAT-3 的激活和表达,明显抑制肿瘤的生长 [18]。

3.3 Akt 信号通路

Garc 通过抑制 Akt 信号通路的磷酸化,引起前列腺癌和结肠癌细胞凋亡,同时 Garc 还可能通过下调 Akt 增加肿瘤细胞对放化疗的敏感性 [28, 31]。在头颈部鳞癌 CAL27 细胞中, Garc 发挥抗肿瘤作用的机制之一是抑制了 AKT/mTOR/P70S6K 信号通路 [10]。Garc 通过抑制 PI3K/Akt/P70S6K、Wnt/ β -catenin 和 ERK 信号通路,有效地阻止 AOM/DSS 引起结肠癌 [27]。在人结肠癌细胞 HT-29 中, $10 \mu\text{mol/L}$ 的 Garc 干预 24 h 即可抑制癌细胞活力及侵袭力,其机制是 Garc 抑制了 Src、MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通路的激活 [28]。

3.4 Wnt 信号通路

在乳腺癌细胞 (MDA-MB231 和 BT-549) 中, $25 \mu\text{mol/L}$ Garc (作用 48 h) 使磷酸化的 β -catenin 增多,表明 β -catenin 的降解越来越多, Garc 不仅减少了细胞质中

β -catenin的含量,而且更减少了细胞核中 β -catenin的含量,其分子机制是Garc上调了负责磷酸化和促进 β -catenin降解的糖原合成酶激酶(GSK)-3 β /Axin复合物^[34]。同时,在异种移植小鼠模型中,Garc通过抑制Wnt信号通路中 β -catenin的核转位,减小了肿瘤的体积。在肺癌细胞中,Garc通过下调Wnt/ β -catenin/STAT-3信号通路发挥抗肿瘤效应^[15]。在结肠炎和结肠癌小鼠模型中,Garc通过抑制Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt/P70S6K和ERK信号通路,抑制了AOM/DSS引起的结肠癌的发生^[27]。

3.5 MAPK 信号通路

在Garc作用于p53-缺失型H1299肺癌细胞的研究中,ERK和p38-MAPK被抑制,表明Garc通过下调MAPK信号通路导致其G1期细胞周期停滞^[9]。在人HT-29结肠癌细胞中,10 μ mol/L的Garc干预24h即可产生细胞增殖抑制现象,抑制剂量依赖性的局部黏着斑激酶FAK酪氨酸磷酸化,同时下调下游效应器p42/p44 MAPK/ERK和其他生存信号通路PI3K/Akt信号通路,20 μ mol/L的Garc干预12h改变了抗凋亡蛋白Bcl-2和促凋亡蛋白BAX的比例,通过线粒体依赖途径导致细胞凋亡^[28]。

3.6 环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 及 5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase, 5-LOX)

在含4-NQ的饮用水诱导的大鼠舌癌模型中,Garc有效抑制头颈癌细胞增殖,其分子机制可能是抑制肿瘤细胞COX-2表达^[4]。在另一头颈癌研究中,Garc发挥抗肿瘤效应可能与抑制DMBA诱发的仓鼠颊囊癌细胞中5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)的活性,进而减少细胞中白三烯和前列腺素E2的生物合成有关^[5]。在SCC-4、SCC-9和SCC-25三种口腔鳞状细胞癌的体外实验中,Garc抑制OSCC细胞增殖、调节细胞周期和诱导凋亡的机制可能与抑制肿瘤细胞的COX-2和5-LOX酶生成有关^[6-8]。在结肠癌模型中,Garc可能通过降低AOM诱导的iNOS、COX-2的表达,改善AOM引起的结肠炎性缩短和异常隐窝灶的形成^[26]。Garc还可通过下调COX-2、cyclin D1和血管内皮生长因子降低DSS诱导的小鼠结肠炎相关的肿瘤发生^[27]。

3.7 上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程及肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)

Garc可通过上调EMT调节关键miRNA,如miR-200b、miR-205、miR-218和let-7c,来拮抗NSCLC的EMT转

变,以增加NSCLC对小细胞肺癌标准疗法的敏感性^[35]。除此之外,Garc可以引起乳腺癌细胞(MCF-7、MDA-MB231和BT-549)从EMT向MET的逆转,诱导细胞凋亡,抑制增殖,降低肿瘤细胞侵袭性^[34]。在人结肠癌细胞HT-29和HCT-116的体外实验中,Garc诱导凋亡的机制之一是增强TRAIL诱导的细胞凋亡,其方式是通过下调死亡受体和增加抗凋亡蛋白的表达,与此同时研究发现,Garc可将TRAIL抵抗型细胞转变为TRAIL敏感型^[36]。此外,Garc以ROS介导的方式上调人慢性白血病细胞(KBM-5)DR4和DR5受体,减少凋亡抑制因子的产生,同时引起凋亡蛋白的释放,以增强TRAIL诱导的细胞凋亡。研究还发现,Garc还可转变TRAIL抵抗型肿瘤细胞为TRAIL敏感型^[36]。

4 结论

Garc对头颈癌、乳腺癌、胰腺癌、肝细胞癌、结肠癌和血液系统肿瘤细胞的生长、侵袭等特性都具有抑制作用,对大部分细胞都表现出诱导凋亡作用,且可能增加肿瘤放射治疗的敏感性,对非肿瘤的正常细胞未发现明显的毒性作用,显示其具有作为抗癌药物的潜力。目前的研究还未完全揭示其抗癌效应的特征、分子机制、药代动力学特性,因此需要在相关癌症的体外及动物模型中开展深入的研究,以更有效地展现Garc的抗癌功效,为其药物开发及临床应用打下基础。

参考文献

- [1] BIERSACK B. Effects of garcinol from kokum (*Garcinia indica*) on the prevention and treatment of cancer [M] // ULLAH M F, AHMAD A. Critical Dietary Factors in Cancer Chemoprevention. Cham: Springer, 2016: 253-271.
- [2] 农仲文, 刘晓静, 曾晓房, 等. 山竹综合利用现状及果皮活性物研究进展 [J]. 广州化工, 2017, 45 (22): 6-8.
- [3] 周新莹, 张辛燕. 山竹醇对癌症的化学预防作用 [J]. 常州大学学报(自然科学版), 2014, 26 (4): 30-36.
- [4] YOSHIDA K, TANAKA T, HIROSE Y, et al. Dietary garcinol inhibits 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in rats [J]. Cancer Lett, 2005, 221 (1): 29-39.
- [5] CHEN X, ZHANG X, LU Y, et al. Chemoprevention of 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced hamster cheek pouch carcinogenesis by a 5-lipoxygenase inhibitor, garcinol [J]. Nutr Cancer, 2012, 64 (8): 1211-1218.
- [6] AGGARWAL S, DAS S N. Garcinol inhibits tumour cell proliferation, angiogenesis, cell cycle progression and induces

- apoptosis via NF- κ B inhibition in oral cancer [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37 (6) : 7175-7184.
- [7] HAN CM, ZHOU XY, CAO J, et al. 13, 14-Dihydroxy groups are critical for the anti-cancer effects of garcinol [J]. *Bioorg Chem*, 2015, 60 : 123-129.
- [8] 周新莹, 张辛燕, 宿颖, 等. Garcinol对人口腔鳞癌细胞的抑制作用研究 [J]. *北京口腔医学*, 2015, 23 (1) : 10-14.
- [9] 张桂莲, 宿颖, 张辛燕. 山竹醇对人口腔鳞癌细胞糖酵解代谢通路的影响 [J]. *北京口腔医学*, 2017, 25 (2) : 66-70.
- [10] LI F, SHANMUGAM MK, CHEN L, et al. Garcinol, a polyisoprenylated benzophenone modulates multiple proinflammatory signaling cascades leading to the suppression of growth and survival of head and neck carcinoma [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6 (8) : 843-854.
- [11] LI F, SHANMUGAM MK, SIVEEN KS, et al. Garcinol sensitizes human head and neck carcinoma to cisplatin in a xenograft mouse model despite downregulation of proliferative biomarkers [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (7) : 5147-5163.
- [12] YU SY, LIAO CH, CHIEN MH, et al. Induction of p21^{Waf1/Cip1} by garcinol via downregulation of p38-MAPK signaling in p53-independent H1299 lung cancer [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62 (9) : 2085-2095.
- [13] HUANG WC, KUO KT, ADEBAYO BO, et al. Garcinol inhibits cancer stem cell-like phenotype via suppression of the Wnt/ β -catenin/STAT3 axis signalling pathway in human non-small cell lung carcinomas [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 54 : 140-150.
- [14] OIKE T, OGIWARA H, AMORNWICHET N, et al. Chromatin-regulating proteins as targets for cancer therapy [J]. *J Radiat Res*, 2014, 55 (4) : 613-628.
- [15] OIKE T, OGIWARA H, TORIKAI K, et al. Garcinol, a histone acetyltransferase inhibitor, radiosensitizes cancer cells by inhibiting non-homologous end joining [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84 (3) : 815-821.
- [16] CHEN CS, LEE CH, HSIEH CD, et al. Nicotine-induced human breast cancer cell proliferation attenuated by garcinol through down-regulation of the nicotinic receptor and cyclin D3 proteins [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125 (1) : 73-87.
- [17] AHMAD A, WANG Z, ALI R, et al. Apoptosis-inducing effect of garcinol is mediated by NF- κ B signaling in breast cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 109 (6) : 1134-1141.
- [18] AHMAD A, SARKAR SH, ABOUKAMEEL A, et al. Anticancer action of garcinol *in vitro* and *in vivo* is in part mediated through inhibition of STAT-3 signaling [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33 (12) : 2450-2456.
- [19] TU SH, CHIOU YS, KALYANAM N, et al. Garcinol sensitizes breast cancer cells to Taxol through the suppression of caspase-3/iPLA₂ and NF- κ B/Twist1 signaling pathways in a mouse 4T1 breast tumor model [J]. *Food Funct*, 2017, 8 (3) : 1067-1079.
- [20] OHNISHI H, ASAMOTO M, TUJIMURA K, et al. Inhibition of cell proliferation by nobiletin, a dietary phytochemical, associated with apoptosis and characteristic gene expression, but lack of effect on early rat hepatocarcinogenesis *in vivo* [J]. *Cancer Sci*, 2004, 95 (12) : 936-942.
- [21] SETHI G, CHATTERJEE S, RAJENDRAN P, et al. Inhibition of STAT3 dimerization and acetylation by garcinol suppresses the growth of human hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13 : 66.
- [22] AHMAD A, WANG Z, WOJEWODA C, et al. Garcinol-induced apoptosis in prostate and pancreatic cancer cells is mediated by NF- κ B signaling [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2011, 3 : 1483-1492.
- [23] PARASRAMKA MA, GUPTA SV. Garcinol inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in pancreatic adenocarcinoma cells [J]. *Nutr Cancer*, 2011, 63 (3) : 456-465.
- [24] PARASRAMKA MA, GUPTA SV. Synergistic effect of garcinol and curcumin on antiproliferative and apoptotic activity in pancreatic cancer cells [J]. *J Oncol*, 2012, 2012 : 709739.
- [25] SAA DAT N, AKHTAR S, GOJA A, et al. Dietary garcinol arrests pancreatic cancer in p53 and K-ras conditional mutant mouse model [J]. *Nutr Cancer*, 2018, 70 (7) : 1075-1087.
- [26] TANAKA T, KOHNO H, SHIMADA R, et al. Prevention of colonic aberrant crypt foci by dietary feeding of garcinol in male F344 rats [J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21 (6) : 1183-1189.
- [27] TSAI ML, CHIOU YS, CHIOU LY, et al. Garcinol suppresses inflammation-associated colon carcinogenesis in mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58 (9) : 1820-1829.
- [28] LIAO C H, SANG S, HO C T, et al. Garcinol modulates tyrosine phosphorylation of FAK and subsequently induces apoptosis through down-regulation of Src, ERK, and Akt survival signaling in human colon cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 96 (1) : 155-169.
- [29] RANJBARNEJAD T, SAIDIJAM M, TAFAKH M S, et al. Garcinol exhibits anti-proliferative activities by targeting microsomal prostaglandin E synthase-1 in human colon cancer cells [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2017, 36 (7) : 692-700.
- [30] HONG J, KWON SJ, SANG S, et al. Effects of garcinol and

- its derivatives on intestinal cell growth : Inhibitory effects and autoxidation-dependent growth-stimulatory effects [J] . Free Radic Biol Med, 2007, 42 (8) : 1211-1221.
- [31] WANG Y, TSAI M L, CHIOU L Y, et al. Antitumor activity of garcinol in human prostate cancer cells and xenograft mice [J] . J Agric Food Chem, 2015, 63 (41) : 9047-9052.
- [32] PAN M H, CHANG W L, LIN-SHIAU S Y, et al. Induction of apoptosis by garcinol and curcumin through cytochrome c release and activation of caspases in human leukemia HL-60 cells [J] . J Agric Food Chem, 2001, 49 (3) : 1464-1474.
- [33] YE X, YUAN L, ZHANG L, et al. Garcinol, an acetyltransferase inhibitor, suppresses proliferation of breast cancer cell line MCF-7 promoted by 17β-estradiol [J] . Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15 (12) : 5001-5007.
- [34] AHMAD A, SARKAR S H, BITAR B, et al. Garcinol regulates EMT and Wnt signaling pathways *in vitro* and *in vivo*, leading to anticancer activity against breast cancer cells [J] . Mol Cancer Ther, 2012, 11 (10) : 2193-2201.
- [35] FARHAN M, MALIK A, ULLAH M F, et al. Garcinol sensitizes NSCLC cells to standard therapies by regulating EMT-modulating miRNAs [J] . Int J Mol Sci, 2019, 20 (4) : 800.
- [36] PRASAD S, RAVINDRAN J, SUNG B, et al. Garcinol potentiates TRAIL-induced apoptosis through modulation of death receptors and antiapoptotic proteins [J] . Mol Cancer Ther, 2010, 9 (4) : 856-868.

(英文编辑：汪源；编辑：龚士洋，陈姣；校对：韩凤婵)

· 告知栏 ·

《环境与职业医学》杂志2019年审稿专家名单

(按姓氏汉语拼音首字母顺序排列)

白云	鲍萍萍	曹阳	常秀丽	陈波	陈春晖	陈健	陈青松	陈仁杰	陈涛
陈卫红	陈远华	陈章健	程锦泉	程旻娜	崔红梅	崔雷	崔留欣	戴俊明	戴宇飞
邓芙蓉	丁帮梅	丁克颖	段化伟	段丽菊	范宏亮	房中则	傅华	高林峰	高艳荣
高宇	顾沈兵	关里	郭红卫	郭新彪	郭玉明	韩春姬	郝凤桐	何丽华	何美安
何云	洪峰	洪新宇	胡天锡	胡训军	黄波	黄金祥	黄敏	黄楠	贾光
菅向东	姜岳明	金辉	金克峙	金泰虞	金锡鹏	金永堂	阚海东	匡兴亚	兰东
雷立健	冷曙光	李德鸿	李枫	李富业	李煌元	李健	李树新	李涛	李卫华
李艳博	李永波	厉曙光	梁戈玉	林华亮	林立	林敏	林忠宁	刘宝英	刘海宽
刘弘	刘继文	刘烈刚	刘美霞	刘敏	刘起展	刘冉	刘睿	刘扬	楼建林
卢春风	陆荣柱	路小婷	罗春燕	马文军 ^(北京)	马文军 ^(广东)	毛丽君	毛翎	孟晓静	聂继盛
牛丕业	牛侨	彭娟娟	潘小川	潘雪莉	秦立强	秦文华	单晓梅	单正军	沈福海
沈学锋	施小明	施燕	史慧静	帅怡	宋海燕	宋宏	宋琦如	宋伟民	孙道远
孙桂菊	孙文均	谈建国	谈立峰	汤乃军	唐敬龙	唐萌	田海林	田英	童建
汪春红	汪国权	汪严华	汪作为	王爱红	王德军	王和兴	王华	王焕强	王继伟
王建生	王劲峰	王莉娜	王丽敏	王美林	王墨培	王守林	王素华	王文静	王霞
王友洁	王云	王志宏	王忠旭	王祖兵	邬春华	吴辉	吴南翔	吴少伟	吴炜
席淑华	夏昭林	肖国兵	谢吉民	信丽丽	熊丽蓓	徐东群	徐顺清	徐望红	徐兆发
徐志伟	许慧慧	许小幸	严非	杨光红	杨瑾	杨婧	杨克敌	杨莉	杨旭
叶细标	殷浩文	尹立红	余善法	余小金	余晓丹	虞慧婷	袁东	袁金华	袁晶
袁涛	臧嘉捷	曾强 ^(天津)	曾强 ^(湖北)	翟成凯	张朝晖	张春芝	张恒东	张慧东	张建彬
张洁	张娟	张莉君	张美辨	张勤	张勤丽	张晓峰	张雪涛	张艳淑	张玉彬
张昀	张蕴晖	张增利	张正东	张忠彬	章敏华	赵金垣	赵金镯	赵一鸣	赵卓慧
郑钧正	郑频频	周峰	周惠嘉	周显青	周雪	周志俊	周紫垣	朱宝立	朱国英
朱静媛	朱仁义	朱晓俊	朱奕奕	朱益民					