

· 综 述 ·

姜黄素在卵巢癌防治中的相关研究进展

刘玉婉 傅云峰 吕卫国

卵巢癌是女性生殖系统的三大恶性肿瘤之一,因其起病隐匿,多达 70% 的患者在就诊时就已经是晚期。尽管肿瘤细胞减灭术联合化疗使晚期卵巢癌的近期缓解率达到 80% 以上,但大多数患者在 2~3 年内复发,并最终因化疗耐药而死亡^[1]。

姜黄素是从姜科姜黄属植物的干燥根茎中提取出来的一种酚性色素,是姜黄 (*Curcuma longa* L.) 发挥药理作用的主要活性成分。有研究证明,姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗焦虑等药理学活性,并且毒性低,不良反应小^[2]。自从美国国立癌症研究所将姜黄素列为第三代癌症预防药物以来,其在包括卵巢癌在内的许多肿瘤中的应用潜力已经引起国内外研究者的广泛关注^[3]。笔者主要就姜黄素的抗肿瘤机制作一小结,并对其在卵巢癌中的相关研究加以重点阐述。

1 姜黄素的生物学效应

作为一种从姜科植物中提取出来的化学单体成分,姜黄素具有广泛的生物学效应。王健等^[4]发现姜黄素可以通过抑制环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、细胞核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 等炎性介质和转录因子发挥抗炎作用。姜黄素还被认为是一种强抗氧化剂,有研究证实,它可以通过清除自由基,激活抗氧化酶,如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和抑制脂质过氧化等机制抵抗氧化应激^[5,6]。此外,姜黄素还能通过多种机制发挥抗肿瘤效应^[7]。

2 姜黄素的抗肿瘤机制

2.1 抑制肿瘤细胞的增殖 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路在细胞增殖过程中起着重要的调节作用^[8], Jin H 等^[9]证明姜黄素可以

通过调节微小 RNA (microRNA, miR) 的表达抑制 PI3K/Akt 信号传导途径,从而发挥其抑制癌细胞增殖的作用。Dou HQ 等^[10]发现姜黄素可以降低肿瘤细胞内 miR-130a 的表达,进而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,抑制癌细胞的增殖。此外,姜黄素能抑制 Ras 蛋白和细胞周期蛋白 D1 的表达,通过阻断 Ras-细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号转导机制,来抑制肿瘤细胞的增殖^[11]。

2.2 诱导肿瘤细胞死亡 凋亡是一种程序性细胞死亡,姜黄素可以通过下调信号转导与转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 抑制酪氨酸蛋白激酶 (janus kinase, JAK)-STAT3 信号通路,也可降低癌细胞的葡萄糖摄取和乳酸生成,并上调死亡受体和下调抗凋亡基因——B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 和 B 淋巴细胞瘤-XL 基因 (B-cell lymphoma-XL, Bcl-XL) 的表达,从而诱导细胞凋亡^[12-14]。自噬被称为 II 型细胞死亡,在癌症的发生发展过程中起着至关重要的调节作用。目前认为姜黄素能够通过抑制 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 途径和激活 p53 信号转导途径诱导肿瘤细胞自噬^[15]。同时,转铁蛋白受体和铁调节蛋白也被证明参与了姜黄素诱导肿瘤细胞自噬死亡的过程^[16]。

2.3 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的主要功能是降解细胞外基质,若被大量激活则可破坏细胞外基质而促进肿瘤细胞转移。Tsai JR 等^[17]证实姜黄素可以降低 MMPs 的活性。从而抑制肿瘤细胞向远处转移。Zhao Z 等^[18]还发现姜黄素可通过阻断转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 信号途径抑制癌细胞的迁移和侵袭。此外,PI3K/Akt/mTOR 信号通路可能也是姜黄素抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移的机制之一^[19]。

2.4 抑制肿瘤血管生成 血管生成是肿瘤生长和转移的基础。有研究证明,姜黄素通过下调血管生

基金项目:浙江省中医药重点研究项目 (No: 2020ZZ014)

作者单位:浙江大学医学院附属妇产科医院 (杭州 310006)

通讯作者:吕卫国, Tel: 0571-87061501, E-mail: lbwg@zju.

edu.cn

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20201228. 124

成介质,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等来抑制各种肿瘤的血管生成^[20]。Zhang Z 等^[21]研究证实姜黄素具有抑制肿瘤细胞生长的作用,这一过程可能与抑制 VEGF,血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)和血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)介导的血管生成有关。

2.5 抑制肿瘤干细胞 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是具有干细胞性质的癌细胞,具有自我复制和增殖分化的能力,被认为是一些癌症难以治愈和复发的根本原因。Baharuddin P 等^[22]研究显示姜黄素能够抑制 CSCs 的干性特征,并通过阻滞 CSCs 的细胞周期来抑制其生长。Zhu JY 等^[23]还揭示了姜黄素可以通过抑制 Wnt/ β -catenin 和 Sonic Hedgehog 途径抑制 CSCs 的增殖,促进其凋亡,显示出较好的抗肿瘤作用。

2.6 增强放化疗敏感性 目前放化疗已用于多数肿瘤的综合治疗,但多药耐药(multidrug resistance, MDR)的存在导致放化疗的疗效有限。Oliveira AS 等^[24]表明姜黄素能抑制 P-糖蛋白表达,可能是逆转 MDR 的理想药物。Bagher F 等^[25]报道,姜黄素可以通过削弱促炎和促纤维化细胞因子的释放,抑制自由基产生,进而增强癌细胞对化疗药物的敏感性。此外,姜黄素还可以通过增加癌细胞的含氧量,调控缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)、VEGF 等相关基因的表达,干扰肿瘤细胞损伤后的自我修复等途径,从而增强肿瘤细胞对放疗的敏感性^[26]。

3 姜黄素在卵巢癌中的相关研究现状

3.1 姜黄素治疗卵巢癌的体外研究 Weir NM 等^[27]发现姜黄素以剂量依赖性方式抑制卵巢癌细胞的增殖,并明显诱导其凋亡。他们还发现 50 mmol/L 姜黄素作用于顺铂耐药的卵巢癌细胞 12 h 后,处于 G₂/M 期的细胞百分比为 51.5%,显著高于对照组(20.5%),该结果表明对于顺铂耐药的细胞株,姜黄素也能通过诱导 G₂/M 阻滞来发挥其抑制卵巢癌细胞增殖的作用。Shi MX 等^[28]用 40 mmol/L 姜黄素处理卵巢癌 HO-8910 细胞 48 h 后,细胞的生长抑制率为 52%,Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X, Bax)表达上调,而 Bcl-2 和 Bcl-XL 下调,含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(cysteine aspartate specific proteinase-3, caspase-3)表达升高,总 p53 蛋白水平增加,提示姜黄素能显著抑制 HO-8910 卵巢癌细胞的生长,并可能通过上调 p53

的表达、增加 Bax/Bcl-2 和 Bax/Bcl-XL 的比值以及激活 caspase-3 而诱导其凋亡。Zhao SF 等^[29]证明 miR-9 的过表达能够激活 caspase-3,而姜黄素能够诱导 SKOV3 卵巢癌细胞中 miR-9 的表达,进而促进 caspase-3 相关的凋亡。此外,姜黄素也可通过抑制肌浆网钙离子-ATP 酶的活性,破坏钙离子稳态,从而促进卵巢癌细胞凋亡^[30]。Liu LD 等^[31]用不同浓度的姜黄素(0、5、10、20、40、80 μ mol/L)处理了 3 种卵巢癌细胞系(SKOV3、A2780、HO-8910 细胞系),发现姜黄素能降低这 3 种卵巢癌细胞的活力,并呈剂量时间依赖性。此外,与对照组比较,姜黄素处理过的 A2780 细胞中存在大量自噬体,自噬相关蛋白的表达水平也显著增加,这些结果表明姜黄素能够诱导卵巢癌细胞自噬。同时他们还利用 Akt 过表达质粒瞬时转染卵巢癌细胞,证明了姜黄素诱导的卵巢癌细胞自噬与 Akt/mTOR/p70S6K 信号通路有直接关系。Choe SR 等^[32]发现姜黄素能以剂量依赖性方式抑制 ONCO-DG-1 卵巢腺癌细胞增殖,48 h 的半数生长抑制浓度为 17 μ mol/L;同时还发现姜黄素通过降低 Rab 偶联蛋白(Rab coupling protein, RCP)诱导的 β 1 整合素的稳定性来抑制 RCP 诱导的卵巢癌细胞侵袭。在另一项研究中,He M 等^[33]成功培养了上皮性卵巢癌多细胞球,发现这些卵巢癌多细胞球的侵袭和迁移能力显著提高,并且表达高水平的 CSCs 标记物,即乙醛脱氢酶 1 家族成员 A1(acetaldehyde dehydrogenase 1 family member A1, ALDH1A1)。采用不同浓度的姜黄素处理 SKOV3 多细胞球 48 h 后,观察到姜黄素能够抑制 ALDH1A1 的表达,从而抑制卵巢癌多细胞球的形成,并且剂量依赖性地降低了 SKOV3 多细胞球的侵袭能力。他们还通过单层人间皮细胞(LP-9)与 SKOV3 多细胞球共培养,证明了姜黄素对卵巢癌多细胞球的间皮浸润性也具有显著的抑制作用。

化疗耐药是卵巢癌治疗失败的主要原因之一,姜黄素可通过抑制 Akt 信号通路等途径阻断或下调卵巢癌细胞中 MDR 基因的表达,从而增加其对紫杉醇和铂类化疗药物的敏感性^[34]。MEG3 可能是一种起抑癌作用的长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA),在多个卵巢癌细胞系中检测到因启动子甲基化导致的 MEG3 表达下调;Zhang J 等^[35]发现姜黄素能通过去甲基化恢复顺铂耐药卵巢癌细胞 A2780cp 中 MEG3 的水平而显著降低 miR-214 水平,并抑制外泌体介导的 miR-214 在卵巢癌细胞间的传递,从而降低卵巢癌细胞的耐药性。SFRP5 可能是

卵巢癌中的一种抑癌基因,它在 SKOV3 卵巢癌细胞中被完全甲基化导致其表达缺失;Yen HY 等^[36]的研究表明姜黄素单独或与 5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶核苷联合治疗可通过抑制 DNA 甲基转移酶,减少 DNA 甲基化和抑制 Wnt/ β -catenin 途径来恢复 SFRP5 的表达水平,从而抑制卵巢癌细胞的增殖和迁移,并且增强其对化疗药物的敏感性。此外,为了提高姜黄素的生物利用度和肿瘤靶向性,Duse L 等^[37]将姜黄素包封在可生物降解的聚乳酸-乙醇酸共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 纳米颗粒中,发现与游离姜黄素比较,该纳米制剂表现出更好的理化性质,例如在 LED 照射下的稳定性和改善的血液相容性,并且显著促进了肿瘤细胞的凋亡。

3.2 姜黄素治疗卵巢癌的体内研究 Lin YG 等^[38]发现裸鼠每天灌服 500 mg/kg 姜黄素可能是抑制 NF- κ B 和 STAT3 并降低 VEGF 等表达水平所需的最佳剂量。他们在卵巢癌细胞的原位移植瘤裸鼠模型实验中发现,单独使用姜黄素可使 SKOV3ip1 和 HeyA8 移植瘤的重量分别减少 49% 和 55%,而姜黄素与多西紫杉醇联用则能使肿瘤的重量分别减少 96% 和 77%。同时他们也证明了姜黄素对 MDR 卵巢癌细胞 HeyA8-MDR 的潜在价值,姜黄素单独使用或联合多西紫杉醇治疗分别能使 HeyA8-MDR 移植瘤的重量减少 47% 和 58%。姜黄素对这些卵巢癌动物模型的治疗作用可能是通过抑制肿瘤细胞增殖、降低肿瘤微血管密度及增加细胞凋亡等机制实现的。而且该研究过程中动物显示出对姜黄素良好的耐受性,没有出现明显的不良反应。母鸡自发性卵巢癌的发病率较高,Kazim S 等^[39]发现每天摄入 25.8 mg 和 53.0 mg 姜黄素持续 12 个月能分别使母鸡发生自发性卵巢癌的发生率减少 31% 和 57%,证明了姜黄素具有预防卵巢癌发生的潜力,其机制可能与姜黄素激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf 2)/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的抗氧化途径、抑制 NF- κ B 和 STAT3 信号通路及减少 Ras 基因家族成员 KRas 和 HRas 发生基因突变等有关。另外,为了提高姜黄素的生物利用度,Zhao MD 等^[40]开发了负载有紫杉醇和姜黄素的纳米颗粒系统,即 (PEI-SA) HA/PC,其中 PEI-SA 代表聚乙烯亚胺-硬脂酸聚合物,是纳米载体的核心,HA 代表透明质酸,用来修饰 PEI-SA,PC 表示紫杉醇和姜黄素。他们用 SKOV3 细胞系建立了皮下异种移植卵巢癌模型,发现与游离姜黄素相比,(PEI-SA) HA/PC 进入体内后可以更好

地靶向肿瘤部位,静脉注射 (PEI-SA) HA/PC 小鼠的肿瘤体积显著减小,说明 (PEI-SA) HA/PC 可以增加姜黄素抗卵巢癌的功效。Dwivedi P 等^[41]用液体驱动的并流聚焦 (liquid-driven co-flow focusing, LDCF) 工艺制造了负载姜黄素的 PLGA 微粒,即 LDCF-curcumin-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) microparticles (LDCF-CPMs),旨在通过腹膜内给药治疗卵巢癌。他们对 Wistar 大鼠进行了体内药代动力学研究,发现游离姜黄素和 LDCF-CPMs 在血浆中达到最大姜黄素浓度的时间点分别为 1 h 和 4 h,它们在血浆中平均停留的时间分别为 6.74 h 和 13.54 h,说明 LDCF-CPMs 能够显著维持姜黄素的释放,可能在治疗卵巢癌和其他转移性腹膜癌方面更有优势。

总之,作为植物源性的天然药物单体,姜黄素能够通过抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞自噬和凋亡等途径发挥广谱抗癌效应。同时,姜黄素还可通过靶向非编码 RNA、调控相关信号转导通路、表观遗传学修饰和增强放化疗敏感性等机制而有望在卵巢癌的临床治疗方面得到广泛研究和应用。但是目前姜黄素在卵巢癌中的研究尚处于体外实验和在体实验阶段,临床研究还很少,因此今后应在不断完善临床前研究的基础上积极开展相关的临床应用研究,探讨其对卵巢癌患者的实际功效和安全性。其次,由于姜黄素的生物学效应较复杂,所以其对卵巢癌的作用机制也需进一步深入探索。另外,由于姜黄素溶解度小、体内生物利用度低,如何通过改变姜黄素结构以及应用佐剂等途径来制备生物利用度高的姜黄素制剂,也是促进姜黄素在抗肿瘤方面得到广泛应用的重要研究方向。

参 考 文 献

- [1] Emmings E, Mullany S, Chang Z, et al. Targeting mitochondria for treatment of chemoresistant ovarian cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (1): 292.
- [2] Kocaadam B, Sanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57 (13): 2889-2895.
- [3] Odot J, Albert P, Carlier A, et al. In vitro and in vivo anti-tumoral effect of curcumin against melanoma cells[J]. Int J Cancer, 2004, 111 (3): 381-387.
- [4] 王健, 王祥, 马捷, 等. 姜黄素对白细胞介素 1 β 诱

- 导兔骨关节炎标志物的作用[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2016, 10(3): 312-318.
- [5] Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, et al. Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1): E189-E190.
- [6] Franco-Robles E, Campos-Cervantes A, Murillo-Ortiz BO, et al. Effects of curcumin on brain-derived neurotrophic factor levels and oxidative damage in obesity and diabetes[J]. *Appl Physiol Nutr Metabolism*, 2014, 39(2): 211-218.
- [7] Shehzad A, Lee J, Lee YS. Curcumin in various cancers[J]. *Biofactors*, 2013, 39(1): 56-68.
- [8] Jiang M, Zhou LY, Xu N, et al. Hydroxysafflor yellow A inhibited lipopolysaccharide-induced non-small cell lung cancer cell proliferation, migration, and invasion by suppressing the PI3K/AKT/mTOR and ERK/MAPK signaling pathways[J]. *Thoracic Cancer*, 2019, 10(6): 1319-1333.
- [9] Jin H, Qiao F, Wang Y, et al. Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human non-small cell lung cancer cells through the upregulation of miR-192-5p and suppression of PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(5): 2782-2729.
- [10] Dou HQ, Renhui S, Jianxin T, et al. Curcumin suppresses the colon cancer proliferation by inhibiting Wnt/ β -catenin pathways via miR-130a[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 877.
- [11] Cao AL, Tang QF, Zhou WC, et al. Ras/ERK signaling pathway is involved in curcumin-induced cell cycle arrest and apoptosis in human gastric carcinoma AGS cells[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17(1): 56-63.
- [12] Lee HP, Li TM, Tsao JY, et al. Curcumin induces cell apoptosis in human chondrosarcoma through extrinsic death receptor pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(2): 163-169.
- [13] Hahn YI, Kim SJ, Choi BY, et al. Curcumin interacts directly with the cysteine 259 residue of STAT3 and induces apoptosis in H-Ras transformed human mammary epithelial cells[J]. *Sci Reports*, 2018, 8(1): 6409.
- [14] Siddiqui FA, Prakasam G, Chattopadhyay S, et al. Curcumin decreases warburg effect in cancer cells by down-regulating pyruvate kinase M2 via mTOR-HIF1 α inhibition[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8323.
- [15] Fu H, Wang C, Yang D, et al. Curcumin regulates proliferation, autophagy, and apoptosis in gastric cancer cells by affecting PI3K and P53 signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(6): 4634-4642.
- [16] Yang C, Ma X, Wang Z, et al. Curcumin induces apoptosis and protective autophagy in castration-resistant prostate cancer cells through iron chelation[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2017, 11: 431-439.
- [17] Tsai JR, Liu PL, Chen YH, et al. Curcumin inhibits non-small cell lung cancer cells metastasis through the adiponectin/NF- κ B/MMPs signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144462.
- [18] Zhao Z, Malhotra A, Seng WY. Curcumin modulates hepatocellular carcinoma by reducing UNC119 expression[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2019, 38(3): 195-203.
- [19] Wei L, Zhengdong J, Xue X, et al. Curcumin inhibits superoxide dismutase-induced epithelial-to-mesenchymal transition via the PI3K/Akt/NF- κ B pathway in pancreatic cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(5): 1593-1602.
- [20] Saberi-Karimian M, Katsiki N, Caraglia M, et al. Vascular endothelial growth factor: An important molecular target of curcumin[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(2): 299-312.
- [21] Zhang Z, Li C, Tan Q, et al. Curcumin suppresses tumor growth and angiogenesis in human glioma cells through modulation of vascular endothelial growth factor/angiopoietin-2/thrombospondin-1 signaling[J]. *Cns Neurol Disord-Drug Targets*, 2017, 16(3): 346-350.
- [22] Baharuddin P, Satar N, Fakiruddin KS, et al. Curcumin improves the efficacy of cisplatin by targeting cancer stem-like cells through p21 and cyclin D1-mediated tumour cell inhibition in non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 13-25.

- [23] Zhu JY, Yang X, Chen Y, et al. Curcumin suppresses lung cancer stem cells via inhibiting Wnt/beta-catenin and sonic Hedgehog pathways[J]. *Phytother Res*, 2017, 31 (4): 680–688.
- [24] Oliveira AS, Sousa E, Vasconcelos MH, et al. Curcumin: A natural lead for potential new drug candidates[J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22 (36): 4196–4232.
- [25] Bagher F, Keywan M, Hashemi GN, et al. Curcumin as an anti-inflammatory agent: Implications to radiotherapy and chemotherapy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (5): 5728–5740.
- [26] 黄炜平, 王洪琦, 郭婷婷, 等. 姜黄素对恶性肿瘤放射增敏作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35 (11): 2855–2857.
- [27] Weir NM, Selvendiran K, Kutala VK, et al. Curcumin induces G₂/M arrest and apoptosis in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells by modulating Akt and p38 MAPK[J]. *Cancer Biol Therapy*, 2007, 6 (2): 178–184.
- [28] Shi MX, Cai QF, Yao LM, et al. Antiproliferation and apoptosis induced by curcumin in human ovarian cancer cells[J]. *Cell Biol Int*, 2006, 30 (3): 221–226.
- [29] Zhao SF, Zhang X, Zhang XJ, et al. Induction of microRNA-9 mediates cytotoxicity of curcumin against SKOV3 ovarian cancer cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15 (8): 3363–3368.
- [30] Seo JA, Kim B, Dhanasekaran DN, et al. Curcumin induces apoptosis by inhibiting sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase activity in ovarian cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 371 (1): 30–37.
- [31] Liu LD, Pang YX, Zhao XR, et al. Curcumin induces apoptotic cell death and protective autophagy by inhibiting AKT/mTOR/p70S6K pathway in human ovarian cancer cells[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299 (6): 1627–1639.
- [32] Choe SR, Kim YN, Park CG, et al. RCP induces FAK phosphorylation and ovarian cancer cell invasion with inhibition by curcumin[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50 (4): 52.
- [33] He M, Wang D, Zou D, et al. Re-purposing of curcumin as an anti-metastatic agent for the treatment of epithelial ovarian cancer: *in vitro* model using cancer stem cell enriched ovarian cancer spheroids[J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (52): 86374–86387.
- [34] Momtazi-Borojeni AA, Mosafer J, Nikfar B, et al. Curcumin in advancing treatment for gynecological cancers with developed drug and radiotherapy-associated resistance[J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2019, 176: 107–129.
- [35] Zhang J, Liu J, Xu X, et al. Curcumin suppresses cisplatin resistance development partly via modulating extracellular vesicle-mediated transfer of MEG3 and miR-214 in ovarian cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79 (3): 479–487.
- [36] Yen HY, Tsao CW, Lin YW, et al. Regulation of carcinogenesis and modulation through Wnt/beta-catenin signaling by curcumin in an ovarian cancer cell line[J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 17267.
- [37] Duse L, Agel MR, Pinnapireddy SR, et al. Photodynamic therapy of ovarian carcinoma cells with curcumin-loaded biodegradable polymeric nanoparticles[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11 (6): 282.
- [38] Lin YG, Kunnumakkara AB, Nair A, et al. Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor-kappa B pathway[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (11): 3423–3430.
- [39] Kazim S, Cemal O, Mehmet T, et al. Chemopreventive and antitumor efficacy of curcumin in a spontaneously developing hen ovarian cancer model[J]. *Cancer Prev Res*, 2018, 11 (1): 59–67.
- [40] Zhao MD, Li JQ, Chen FY, et al. Co-delivery of curcumin and paclitaxel by "core-shell" targeting amphiphilic copolymer to reverse resistance in the treatment of ovarian cancer[J]. *Int J Nanomed*, 2019, 14: 9453–9467.
- [41] Dwivedi P, Yuan S, Han S, et al. Core-shell microencapsulation of curcumin in PLGA microparticles: programmed for application in ovarian cancer therapy[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46 (S3): 481–491.

(收稿: 2020-04-13 在线: 2021-01-27)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶