

姜黄素联合内皮抑素对小鼠肉瘤生长抑制及血管生成的影响

方红¹, 陈龙邦^{2*} (1.简阳市人民医院肿瘤科, 四川 简阳 641400; 2.中国人民解放军东部战区总医院肿瘤科, 南京 210002)

摘要: 目的 探讨姜黄素与内皮抑素联合治疗对小鼠皮下移植肉瘤的生长抑制以及血管生成的影响。方法 随机将 72 只荷瘤小鼠分为对照组、姜黄素组、内皮抑素组和联合治疗组, 分别给予相应药物治疗, 每天 1 次, 连续给药 14 d, 观察肿瘤生长情况, 在荷瘤小鼠处死前从小鼠的尾静脉注射荧光标记物后分离肿瘤组织, 计算抑瘤率, 观察肿瘤灌注血管荧光标记, 计算肿瘤组织的灌注血管平均距离及微血管密度。结果 各药物治疗组对肿瘤的生长都有明显的抑制作用, 姜黄素组、内皮抑素组、联合治疗组的抑瘤率分别为 30.93%, 32.33%, 61.66%; 对照组、姜黄素组、内皮抑素组及联合治疗组的平均灌注血管距离分别为(35.29±6.45), (56.42±9.57), (59.15±10.06), (76.98±11.16)μm, 微血管密度分别为(60.35±11.22), (45.23±8.76), (44.77±8.03), (29.62±5.81)个·(400 Hp)⁻¹, 各药物治疗组与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$), 联合治疗组与单独用药组比较具有明显的统计学差异($P<0.01$); 单独用药组之间相比差异无统计学意义。结论 姜黄素与内皮抑素治疗小鼠皮下移植肉瘤时都能够抑制肿瘤血管的生成, 降低微血管密度, 抑制肿瘤的生长, 且二者联合治疗的作用效果更佳, 明显优于单独用药治疗, 表明二者对实体肿瘤的抗血管生成治疗具有协同作用。

关键词: 姜黄素; 内皮抑素; 肉瘤; 血管生成

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2020)05-0572-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.05.011

引用本文: 方红, 陈龙邦. 姜黄素联合内皮抑素对小鼠肉瘤生长抑制及血管生成的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(5): 572-576.

Effect of Curcumin Combined with Endostatin on Sarcoma Growth Inhibition and Angiogenesis in Mice

FANG Hong¹, CHEN Longbang^{2*} (1.Department of Oncology, People's Hospital of Jianyang City, Jianyang 641400, China; 2.Department of Oncology, General Hospital of Eastern Military Command of PLA, Nanjing 210002, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of curcumin combined with endostatin on growth inhibition and angiogenesis of subcutaneous transplanted tumor in mice. **METHODS** Seventy-two sarcoma bearing mice were randomly divided into control group, curcumin group, endostatin group and combined treatment group, gave the corresponding drug treatment, respectively, once a day, 14 d continuous dosing, observed the tumor growth. The mice were sacrificed when fluorescence labeling was injected into the tail vein, then the tumor tissue was isolated. The tumor volumes were measured and the tumor inhibition rate, the tumor perfusion vascular fluorescent tags and microvessel density was calculated. **RESULTS** Each drug treatment group showed obvious inhibition on tumor growth. The tumor inhibition rates of curcumin group, endostatin group and the combined treatment group were 30.93%, 32.33% and 61.66%, respectively. In the control group, curcumin group, endostatin group and the combined treatment group, the average distance of perfusion vessels was (35.29±6.45), (56.42±9.57), (59.15±10.06), (76.98±11.16)μm, and the microvascular density was (60.35±11.22), (45.23±8.76), (44.77±8.03), (29.62±5.81) ind·(400 Hp)⁻¹, respectively. There were statistically significant differences between the drug treatment group and the control group($P<0.05$), and there were statistically significant differences between the combined treatment group and the single drug treatment group($P<0.01$). There was no significant difference between the groups treated alone. **CONCLUSION** Both curcumin and endostatin can inhibit tumor angiogenesis, decrease microvascular density and inhibit tumor growth when treating subcutaneous sarcoma transplantation in mice. However, the combined treatment has a better effect, which is obviously better than the single drug treatment. It indicates that the combined treatment has a synergistic effect on anti-angiogenic treatment of solid tumors.

KEYWORDS: curcumin; endostatin; sarcoma; angiogenesis

姜黄素从姜黄科植物的根茎中提取得到, 具有抗肿瘤作用广泛, 不良反应低的优点, 被称为“第 3 代肿瘤治疗药物”^[1], 在许多疾病中都有良好的治疗作用^[2-3], 特别是在抗肿瘤血管生成方面

具有重要作用。内皮抑素是一种具有强烈抑制血管生成的抗肿瘤血管生成抑制剂, 在体内外的研究中都表明对血管内皮细胞作用强烈, 具有抑制肿瘤新生血管生成的作用。相关研究表明姜黄素

基金项目: 南京军区南京总医院科研基金(2014M040)

作者简介: 方红, 女, 副主任医师 Tel: 13795702933 E-mail: fanghong816@163.com *通信作者: 陈龙邦, 男, 博士, 教授, 主任医师, 博导 Tel: 18090771336 E-mail: chenlongb123@163.com

与血管内皮抑素单独治疗实体肿瘤都具有一定的疗效,但两者联合治疗实体肿瘤报道却较少。因此,本研究通过建立小鼠肿瘤模型,探讨姜黄素与内皮抑素联合治疗对肿瘤的生长抑制作用和血管生成的影响。

1 材料和方法

1.1 试剂

重组人血管内皮抑素[山东先声麦得津生物科技有限公司,批号:YY2009005;规格:每支 $15\text{ mg}\cdot(3\text{ mL})^{-1}$];兔抗人多克隆抗体CD34、SP试剂盒(福州迈新生物科技有限公司,批号:YT498);姜黄素(美国Sigma公司,批号:C1178000;规格:每支1 g);细胞膜荧光探针碘化物[DiOC7(3),3,3'-diheptyloxacarbocyanine iodide,美国Sigma公司,批号:AAT-22040];DAB显色液和二抗及其他相关试剂均购自上海江莱生物科技有限公司。

1.2 细胞株和实验动物

S180肉瘤细胞株由南京医科大学基础医学院提供。ICR小鼠80只,♂,SPF级,体质量(18~23)g,动物生产许可证号:SCXK(宁)2007-0006,购于南京医科大学实验动物中心。

1.3 建立动物模型及分组

抽取S180瘤株6 d小鼠的腹水,制备细胞悬液,稀释悬液使细胞数为 4×10^7 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$,并抽取稀释的肿瘤细胞悬液0.2 mL在实验小鼠的右前肢腋下注射接种,80只小鼠接种4 d后可见肿瘤小结节并开始生长,对比各小鼠肿瘤结节的大小后将8只肿瘤结节不均匀的小鼠排除,剩下72只成瘤小鼠随机分为4组,每组18只:姜黄素组给予腹腔注射姜黄素($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)治疗,内皮抑素组给予瘤周皮下注射重组人血管内皮抑素($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)治疗,联合治疗组给予腹腔注射姜黄素($50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和瘤周皮下注射重组人血管内皮抑素($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)治疗,对照组给予瘤周皮下注射等量的生理盐水,各组小鼠都持续给药14 d。

1.4 指标检测及方法

1.4.1 肿瘤体积、瘤重及抑瘤率检测计算 小鼠皮下移植肉瘤细胞接种后第6天使用不同药物治疗,从第1次药物注射治疗开始,每3日对移植瘤的最大径(a)和最小径(b)进行测量,并通过 $V=ab^2/2$ 计算出移植瘤体积,绘制出移植瘤生长曲线;在完成治疗后的第2天将小鼠处死,并于死前1 min在尾静脉注射浓度为 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 荧光标记物DiOC7(3),处死小鼠后将肿瘤组织完整剥离称

重,计算肿瘤最终体积和抑瘤率:抑瘤率(%)=(对照组肿瘤体积-实验组肿瘤体积)/对照组肿瘤体积 $\times 100\%$,然后将肿瘤组织进行冰冻切片制作和免疫组化染色。

1.4.2 肿瘤灌注血管检测分析 将新鲜肿瘤的一部分置于液氮中冰冻,再将冰冻的肿瘤组织标本包埋后连续快速切片,切片厚度为3~4 μm ,将切片组织快速置于荧光显微镜下观察DiOC7(3)在灌注血管里发出的绿色荧光。并用日本索尼的自动成像系统采集肿瘤血管图像和相关软件计算灌注血管平均距离^[4]。灌注血管的平均距离与其密度成反比。

1.4.3 肿瘤组织微血管密度(microvessel density, MVD)检测 MVD检测操作步骤按试剂使用说明进行,按照Weidner标准,先将切片在低倍光镜下(100 $\times$)确定肿瘤内CD34染色阳性的微血管密集区域,然后在阳性染色最密集区域,在高倍光镜的视野(400 $\times$)下选取5个视野进行血管计数,取平均值为切片的MVD值。

1.5 统计学方法

使用SPSS 17.0对所有数据进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐性的组间多重比较采用LSD法,方差不齐的组间多重比较采用Games-Howell法,2组比较采用独立样本 t 检验;计数资料用百分数表示,采用 χ^2 检验,检验水准 $P=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠皮下移植肉瘤的生长情况及生长曲线比较

小鼠皮下移植肉瘤细胞接种后能在接种部位成瘤生长,第4天后可触摸到小结节样的移植瘤体。第5天测量计算肿瘤体积约为 85 mm^3 ,各药物治疗后小鼠进食、饮水良好,生长基本正常,无小鼠死亡,在实验末期,对照组有2只老鼠因肿瘤的增大,表现出消瘦的形象,各组小鼠腋下肿瘤基本上呈椭圆形或类圆形样生长,在小鼠接种部位可扪及逐渐增大的肿瘤块,联合治疗的肿瘤块生长较对照组明显缓慢。通过移植瘤生长体积情况绘制的生长曲线表明,对照组肿瘤生长曲线明显较各药物治疗组陡直,位于各药物治疗组曲线的上方,各药物治疗组生长曲线比对照组平坦,均位于对照组曲线下方,联合治疗组的生长曲线在在最下方,生长曲线也更为平坦。各药物治疗组在检测时间点的平均体积小于对照组

($P<0.05$), 联合治疗组的移植瘤体积小于姜黄素及内皮抑素单独用药组($P<0.01$), 姜黄素组的体积与内皮抑素组相比无统计学差异, 见图 1。

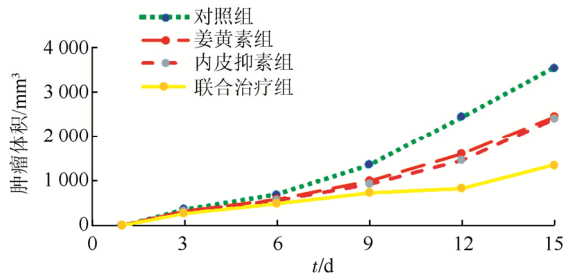


图 1 各组肿瘤生长曲线的比较

Fig. 1 Comparison of tumor growth curves in each group

2.2 各治疗组对小鼠移植瘤的抑制作用

各药物治疗组对小鼠移植瘤都有抑制作用, 其平均瘤重和体积小于对照组, 与对照组比较具有统计学差异($P<0.05$), 联合治疗组的移植瘤瘤重和体积小于姜黄素及内皮抑素单独用药组($P<0.01$), 姜黄素组的瘤重、体积与内皮抑素组相比无统计学差异, 姜黄素组、内皮抑素组、联合治疗组的肿瘤生长抑制率分别为 30.93%, 32.33%, 61.66%。结果见表 1。

表 1 各药物治疗组对小鼠移植瘤体积和质量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=18$)

Tab. 1 Effects of drug treatment groups on the volume and weight of transplanted tumor in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=18$)

组别	肿瘤平均体积/ mm^3	平均瘤重/g	抑瘤率/%
对照组	3 526.47 $\pm$ 672.48	6.21 $\pm$ 1.29	0
姜黄素组	2 435.62 $\pm$ 503.39 ¹⁾	4.38 $\pm$ 0.97 ¹⁾	30.93
内皮抑素组	2 386.17 $\pm$ 478.26 ¹⁾	4.06 $\pm$ 0.91 ¹⁾	32.33
联合治疗组	1 351.96 $\pm$ 357.33 ¹⁾²⁾³⁾	2.28 $\pm$ 0.72 ¹⁾²⁾³⁾	61.66

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与姜黄素组比较, ²⁾ $P<0.01$; 与内皮抑素组比较, ³⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with curcumin group, ²⁾ $P<0.01$; compared with endostatin group, ³⁾ $P<0.01$ 。

2.3 各药物治疗组对肿瘤灌注血管距离的影响

经药物治疗后, 各药物治疗组都能增大灌注血管间距离, 各药物治疗组的灌注血管平均距离明显大于对照组, 与对照组比较具有统计学差异($P<0.05$); 联合治疗组的灌注血管平均距离明显大于姜黄素和内皮抑素单独用药组, 与单独用药组相比具有统计学差异($P<0.01$); 姜黄素组的灌注血管平均距离与内皮抑素组相比无统计学差异。结果见表 2、图 2。

2.4 各治疗组对肿瘤 MVD 的影响作用

各药物治疗组经治疗后都能降低肿瘤组织的 MVD, 各药物治疗组的 MVD 明显低于对照组,

与对照组比较具有统计学差异($P<0.05$); 姜黄素和内皮抑素单独用药组的 MVD 明显高于联合治疗组, 差异有统计学意义($P<0.01$); 姜黄素组的 MVD 高于内皮抑素组, 但二者相比无统计学差异。结果见表 2、图 3。

表 2 各药物治疗组对肿瘤组织灌注血管 DiOC7(3)距离、MVD 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=18$)

Tab. 2 Effect of each drug treatment group on the distance of tumor perfusion vessels DiOC7(3) and MVD ($\bar{x} \pm s$, $n=18$)

组别	DiOC7(3)/ μm	MVD/个 $\cdot(400 \text{ Hp})^{-1}$
对照组	35.29 $\pm$ 6.45	60.35 $\pm$ 11.22
姜黄素组	56.42 $\pm$ 9.57 ¹⁾	45.23 $\pm$ 8.76 ¹⁾
内皮抑素组	59.15 $\pm$ 10.06 ¹⁾	44.77 $\pm$ 8.03 ¹⁾
联合治疗组	76.98 $\pm$ 11.16 ¹⁾²⁾³⁾	29.62 $\pm$ 5.81 ¹⁾²⁾³⁾

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与姜黄素组比较, ²⁾ $P<0.01$; 与内皮抑素组比较, ³⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with curcumin group, ²⁾ $P<0.01$; compared with endostatin group, ³⁾ $P<0.01$ 。

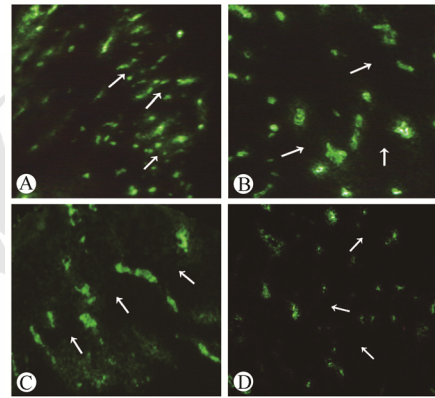


图 2 各组肿瘤组织灌注血管 DiOC7(3)荧光显像(200 $\times$)

A-对照组; B-姜黄素组; C-内皮抑素组; D-联合治疗组。

Fig. 2 DiOC7(3) fluorescence imaging of perfusion vessels in tumor tissues of each group(200 $\times$)

A-control group; B-curcumin group; C-endostatin group; D-combination therapy group.

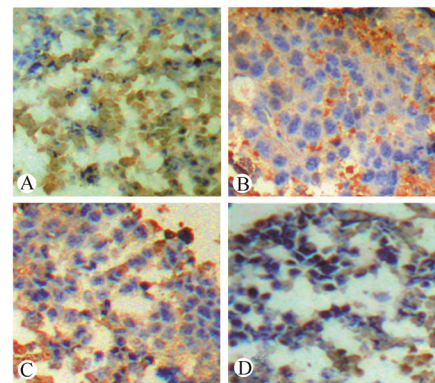


图 3 各组肿瘤组织免疫组化检测微血管密度情况(DAB, 400 $\times$)

A-对照组; B-姜黄素组; C-内皮抑素组; D-联合治疗组。

Fig. 3 Immunohistochemical detection of microvascular density in tumor tissues of each group(DAB, 400 $\times$)

A-control group; B-curcumin group; C-endostatin group; D-combination therapy group.

3 讨论

肿瘤的新生血管与肿瘤发生发展密不可分,迅速生长的肿瘤达到一定体积时,因缺血缺氧的病理特征,需要新生血管为其生长提供营养物质^[5],同时也为肿瘤的侵袭、转移创造有利条件,但这种快速生长的血管往往不成熟,从而导致功能的异常^[6],因而想要抑制肿瘤的发展壮大,关键就是抑制肿瘤新生血管的形成。

目前许多抗血管生成药物已应用于临床或处于临床试验阶段,如血管内皮因子抑制剂、血管抑素及血管内皮抑素等,其中内皮抑素是新应用于临床的抗肿瘤血管生成药物,具有较强的抗血管生成作用,它能阻断与血管内皮生长因子相关的血管生成途径,对肿瘤血管内皮细胞的分化增殖和迁移都有较强的抑制作用,还能使肿瘤组织的异常血管结构逐渐正常化^[7],促使内皮细胞凋亡^[8-9],对血管生成的多个靶点进行作用^[10],从而抑制血管产生,阻断为肿瘤提供营养的途径,抑制肿瘤细胞的增殖和转移^[11],具有不良反应小、抗癌作用广泛和不易耐药等优点。Huang 等^[12]研究内皮抑素与紫杉类联合治疗乳腺癌表明内皮抑素的治疗效果良好,并且具有较小的不良反应。Su 等^[13]用内皮抑素与吉西他滨联合治疗卵巢癌时表明经内皮抑素联合治疗后患者的肿瘤控制良好,并且明显提高了生存期,有良好的抗肿瘤作用。Gao 等^[14]研究也表明内皮抑素联合治疗晚期胃癌有良好的治疗效果,并能提高患者生存期,并且不良反应少。此后,许多研究^[15-17]都表明内皮抑素在许多实体肿瘤的治疗中均具有抗血管生成作用,能够明显抑制肿瘤的生长转移,改善患者的生存生活质量,安全可靠。

姜黄素是一种多酚化合物,从姜黄科植物的根茎中提取得到,对细胞有多重保护作用,可通过多个靶点调节细胞基因表达或直接作用于细胞因子而发挥抗肿瘤、抗细胞增殖、抗炎、抗氧化、抗病毒等作用^[18-22],因其具有良好抗肿瘤作用和药物不良反应少的特点,已成为肿瘤治疗研究的热点,并被列为第三代抗肿瘤治疗药物,能够有效降低肿瘤血管生成^[23],目前已经发现姜黄素对肺癌、膀胱癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、宫颈癌等多种恶性实体肿瘤具有明显的治疗作用^[24-30]。

本研究通过在小鼠皮下成功建立肉瘤动物模型后,使用内皮抑素与姜黄素治疗,发现各药物治疗组都能够抑制肿瘤的生长,姜黄素组、内皮

抑素组及联合治疗组的抑瘤率分别为 30.93%, 32.33%, 61.66%。其中联合用药组的治疗效果最明显,提示 2 种药物联合用药更能发挥抗肿瘤治疗作用,可以提高肿瘤治疗的效率,具有明显的协同作用。至于其良好治疗效果的原因,可能与内皮抑素和姜黄素各自的作用机制相关,内皮抑素对血管内皮细胞有直接和间接的抑制作用,诱导内皮细胞的凋亡,从而阻断新生血管的产生,使肿瘤的营养无通道供给,进而达到“饿死”肿瘤的目的;而姜黄素则能通过降低肿瘤血管内皮生长因子、促血管生成素或提高血小板反应素等抑血管生成因子的表达水平来调节血管生成因子的平衡,从而影响肿瘤新生血管的产生,进而达到阻止肿瘤细胞生长或扩散的目的。

MVD 代表着肿瘤的结构血管数量,在肿瘤的血管形成评价中起着非常重要的作用,常作为新生血管生成程度的金标准,肿瘤的 MVD 能够通过 CD34 抗体的免疫组化检测出结构血管的情况,但并不能直接反映出有血液灌注的血管情况,而 DiOC7(3)是一种能在血管里形成荧光的标记物,可以随着血液循环流动到肿瘤组织的微小血管,并可在在荧光显微镜下直视观察,通过测量计算灌注血管之间的平均距离,就能反映出灌注血管总体情况,灌注血管间的距离与其密度成反比。本研究通过免疫组织化学检测结果发现,各药物治疗组对肿瘤的血管生成都有抑制作用,能够降低肿瘤组织的 MVD,治疗效果明显,且联合治疗组的作用效果明显优于单独用药治疗组;内皮抑素与姜黄素单独用药治疗时,肿瘤血管都可受到抑制,但二者的治疗效果却无统计学差异,说明二者对肿瘤血管的抑制相差无几,二者在肿瘤的结合治疗中,都可以作为抗血管治疗的选择药物,在与化疗药物的联合治疗中,如果同时选择二者进行联合治疗,可能治疗效果更佳。而对肿瘤组织灌注血管研究表明,各治疗组均可增大灌注血管的距离,说明各用药组药物治疗后灌注血管的密度减少,并且联合治疗组增大灌注血管的距离情况明显强于单独用药治疗组,说明联合治疗的作用效果明显优于单独用药治疗组,对肿瘤组织灌注血管的研究结果与其结构血管的检测保持了一致。说明经过内皮抑素与姜黄素治疗后,二者不仅能降低结构血管密度,也能降低灌注血管密度,减少灌注血管数,并且内皮抑素与姜黄素协同治疗,作用效果更显著,其抑制肿瘤生长的作用

是通过抑制肿瘤新生血管的生成来实现的。

综上所述, 本研究表明, 内皮抑素与姜黄素都能够对肿瘤的血管生成具有明显的抑制作用, 通过抑制血管生成而抑制肿瘤生长, 二者在肿瘤的结合治疗中, 都可以作为抗血管治疗的选择药物, 能够作为实体肿瘤综合治疗的组成部分, 且内皮抑素与姜黄素联合治疗实体肿瘤时, 作用效果更好, 二者具有协同作用, 至于二者在抗血管生成治疗中的具体作用机制, 还有待进一步研究。

REFERENCES

- [1] DAI X Z, YIN H T, SUN L F, et al. Potential therapeutic efficacy of curcumin in liver cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(6): 3855-3859.
- [2] SUI L, ZHENG J B, CAI G D, et al. Protective effects of curcumin on CCL₄-induced acute liver injury in rats [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2017, 34(11): 1517-1521.
- [3] DING J W. Curcumin enhance the sensitivity of imatinib by decreasing microRNA-21 expression in K562/IM cells [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2014, 31(11): 1333-1337.
- [4] FENTON B M, PANOI S F, LEE J, et al. Quantification of tumor vasculature and hypoxia by immunohistochemical staining and HbO₂ saturation measurements [J]. *Br J Cancer*, 1999, 79(3/4): 464-471.
- [5] CHEN P, HE W, YANG L J. The analysis of clinical efficacy and safety on recombinant human endostatin injection combined TACE for liver cancer [J]. *J Clin Exp Med*(临床和实验医学杂志), 2015, 14(22): 1875-1878.
- [6] 闫楷, 罗茂. 肿瘤血管病变与血管正常化研究进展[J]. *泸州医学院学报*, 2014, 37(4): 448-450.
- [7] PENG F, XU Z, WANG J, et al. Recombinant human endostatin normalizes tumor vasculature and enhances radiation response in xenografted human nasopharyngeal carcinoma models [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34646.
- [8] ARJAANS M, SCHRDER C P, OOSTING S F, et al. VEGF pathway targeting agents, vessel normalization and tumor drug uptake: from bench to bedside [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 21247-21258.
- [9] JIANG X D, DING M H, QIAO Y, et al. Study on lung cancer cells expressing VEGFR2 and the impact on the effect of RHES combined with radiotherapy in the treatment of brain metastases [J]. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15(2): e23-e29.
- [10] 王浩杰, 刘东华. 内皮抑素在癌性胸水诊断及治疗中的研究进展[J]. *科技信息*, 2014(10): 200-201.
- [11] TAN H, MU G, ZHU W, et al. Down-regulation of vascular endothelial growth factor and up-regulation of pigment epithelium derived factor make low molecular weight heparin-endostatin and polyethylene glycol-en-dostatin potential candidates for anti-angiogenesis drug [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(4): 545-550.
- [12] HUANG W, LIU J, WU F, et al. The efficacy and safety of endostar combined with taxane-based regimens for HER-2-negative metastatic breast cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 31501-31507.
- [13] SU A, ZHANG J, PAN Z H, et al. Salvage therapy of gemcitabine plus endostar significantly improves progression-free survival(PFS) with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(3): 1841-1846.
- [14] GAO S R, LI L M, XIA H P, et al. Clinical observation on recombinant human endostatin combined with chemotherapy for advanced gastrointestinal cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(9): 4037-4040.
- [15] LI C Q, NIU S Q. Clinical outcomes of endostar combined with irinotecan treatment for recurrent ovarian cancer [J]. *Chin J Mod Drug Appl*(中国现代药物应用), 2014, 13(1): 11-13.
- [16] ZHANG C, DENG W Y, LI N, et al. Different administration ways of endostar combined with TP regimen on advanced ovarian cancer patients [J]. *Cancer Res Prev Treat*(肿瘤防治研究), 2016, 43(1): 54-57.
- [17] BIE J, ZHANG Y H, HE L. Clinical efficacy of peritoneal perfusion endostar combined with chemotherapy on epithelial ovarian cancer with ascites [J]. *Sichuan J Physiol Sci*(四川生理科学杂志), 2016, 38(3): 143-145.
- [18] DEVASSY J G, NWACHUKWU I D, JONES P J. Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim [J]. *Nutr Rev*, 2015, 73(3): 155-165.
- [19] HUANG Z Y, HUANG Q J, JI L Y, et al. Epigenetic regulation of active Chinese herbal components for cancer prevention and treatment: A follow-up review [J]. *Pharmacol Res*, 2016(114): 1-12.
- [20] SHEHZAD A, LEE J, LEE Y S. Curcumin in various cancers [J]. *Biofactors*, 2013, 39(1): 56-68.
- [21] NIEDZWIECKI A, ROOMI M W, KALINOVSKY T, et al. Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations [J]. *Nutrients*, 2016, 8(9): 552.
- [22] KARIMIAN M S, PIRRO M, JOHNSTON T P, et al. Curcumin and endothelial function: evidence and mechanisms of protective effects [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(17): 2462-2473.
- [23] CHANG Y H, JIANG M, LIU K G, et al. Curcumin inhibited hypoxia induced epithelial-mesenchymal transition in hepatic carcinoma cell line HepG2 *in vitro* [J]. *Chin J Integr Tradit Wes Med*(中国中西医结合杂志), 2013, 33(8): 1102-1106.
- [24] ZHU J Y, YANG X, CHEN Y, et al. Curcumin suppresses lung cancer stem cells via inhibiting wnt/ β -catenin and sonic hedgehog pathways [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(4): 680-688.
- [25] YANG J, WANG C, ZHANG Z, et al. Curcumin inhibits the survival and metastasis of prostate cancer cells via the Notch-1 signaling pathway [J]. *APMIS*, 2017, 1259(2): 134-140.
- [26] PEI H F, YANG Y, CUI L, et al. Bisdemethoxycurcumin inhibits ovarian cancer via reducing oxidative stress mediated MMPs expressions [J]. *Sci Rep*, 2016(6): 28773.
- [27] GUAN F, DING Y, ZHANG Y, et al. Curcumin suppresses proliferation and migration of MDA-MB-231 breast cancer cells through autophagy-dependent Akt degradation [J]. *PLoS one*, 2016, 11(1): e0146553.
- [28] PAN Z J, DENG N, ZOU Z H, et al. The effect of curcumin on bladder tumor in rat model [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(4): 884-889.
- [29] ZHANG J M, CHEN B, WANG F Y, et al. Radiosensitizing effect of curcumin salicyloyl monoester on lung cancer cell line A549 [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2019, 28(19): 2395-2399.
- [30] 高文, 何彦津. 姜黄素对人脉络膜黑色素瘤细胞株 OCM-1 血管生成拟态形态学和病理改变的影响[J]. *眼科新进展*, 2017, 37(1): 27-29, 34.

收稿日期: 2019-02-27

(本文责编: 沈倩)