



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2026.05.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.05.013

· 临床基础研究 ·

姜黄素在脱氧胆酸诱导人 Barrett 食管上皮细胞氧化应激和炎症中的作用与机制研究

冯诚 吕建瑞 王瑾 张军 程妍

[摘要] **目的** 探讨姜黄素对脱氧胆酸(DCA)所诱发的 Barrett 食管上皮细胞(BAR-T)氧化应激及炎症的干预作用与分子机制。**方法** 将处理好的 BAR-T 细胞分为对照组、姜黄素组(10 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$)、DCA 组(200 $\mu\text{mol/L}$)、姜黄素(10 $\mu\text{mol/L}$ 、20 $\mu\text{mol/L}$ 和 40 $\mu\text{mol/L}$) + DCA 组和 PDTTC(100 $\mu\text{mol/L}$) + DCA(200 $\mu\text{mol/L}$) 组, OE19 细胞分对照组、姜黄素组(20 $\mu\text{mol/L}$ 、40 $\mu\text{mol/L}$ 、60 $\mu\text{mol/L}$ 和 80 $\mu\text{mol/L}$)。采用噻唑蓝(MTT)检测细胞活性抑制情况、ELISA 与逆转录(RT)-PCR 检测炎症因子[IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α]蛋白及信使 RNA(mRNA)表达水平,荧光显微镜与流式细胞术检测活性氧(ROS)水平,Western blotting 检测核因子(NF)- κB 通路蛋白水平。**结果** 姜黄素以剂量和时间依赖性抑制 BAR-T 细胞活性,相同条件对 OE19 细胞抑制的作用更强。姜黄素(20 $\mu\text{mol/L}$ 和 40 $\mu\text{mol/L}$)可显著抑制 DCA 诱导的 ROS 生成及 IL-6、TNF- α 表达上调,显著抑制 I κ B- α 磷酸化及 p50/p65 入核。**结论** 姜黄素通过靶向抑制 ROS/NF- κB 信号通路,有效减轻了 DCA 诱导的氧化应激与炎症反应,同时具有一定低毒性。

[关键词] 姜黄素; 脱氧胆酸; Barrett 食管; 活性氧; 炎症

[中图分类号] R735.1

[文献标识码] A

Study on the role and mechanism of curcumin in oxidative stress and inflammation induced by deoxycholic acid in human Barrett's esophagus epithelial cells Feng Cheng, Lv Jianrui, Wang Jin, Zhang Jun, Cheng Yan. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiao tong University, Xi'an, 710004, China

[Abstract] **Objective** To explore the intervention effect and molecular mechanism of curcumin on oxidative stress and inflammation induced by deoxycholic acid(DCA) in Barrett's esophagus epithelial cells(BAR-T). **Methods** The treated BAR-T cells were divided into control group, curcumin group(10-100 $\mu\text{mol/L}$), DCA group(200 $\mu\text{mol/L}$), curcumin(10 $\mu\text{mol/L}$, 20 $\mu\text{mol/L}$ and 40 $\mu\text{mol/L}$) + DCA group, and PDTTC(100 $\mu\text{mol/L}$) + DCA(200 $\mu\text{mol/L}$) groups. OE19 cells were divided into control group and curcumin group(20 $\mu\text{mol/L}$, 40 $\mu\text{mol/L}$, 60 $\mu\text{mol/L}$ and 80 $\mu\text{mol/L}$). Thiazolyl blue(MTT) was used to detect the inhibition of cell viability, ELISA and reverse transcription(RT)-PCR were used to detect the level of inflammatory factors[IL-6, tumor necrosis factor(TNF)- α] protein and the expression level of messenger RNA(mRNA), fluorescence microscopy and flow cytometry were used to detect the level of reactive oxygen species(ROS), Western blotting was used to detect the protein levels of nuclear factor(NF)- κB pathway. **Results** Curcumin inhibited the activity of BAR-T cells in a dose and time dependent manner, and had a stronger inhibitory effect on OE19 cells under the same conditions. Curcumin(20 $\mu\text{mol/L}$ and 40 $\mu\text{mol/L}$) significantly inhibited ROS production and the upregulation of IL-6 and TNF- α expression induced by DCA, and significantly inhibited I κ B- α phosphorylation and nuclear translocation of p50/p65. **Conclusion** Curcumin effectively alleviates oxidative stress and inflammation induced by DCA by targeting the ROS/NF- κB signaling pathway, and has certain low toxicity.

[Key words] Curcumin; Deoxycholic acid; Barrett's esophagus; Reactive oxygen species; Inflammation

食管腺癌(EAC)在过去 30 年里发病率不断上升,

已成为全球增长最快的肿瘤之一^[1]。其 5 年存活率仅有 20%, 远低于其他大多数恶性肿瘤^[2]。EAC 的高危因素包括胃食管反流病(GERD)、Barrett 食管、肥胖和吸烟^[3]。尤其是 Barrett 食管, 其通过炎症-肠化生-异型增生-癌变这一过程可进展为 EAC。因此, EAC 也被称为炎症相关性肿瘤。Barrett 食管的主要特征是长

基金项目:国家卫生部临床重点项目(2007353);国家自然科学基金资助项目(81700474)

作者单位:710004 西安,西安交通大学第二附属医院麻醉科(冯诚、吕建瑞、王瑾),消化科(张军、程妍)

通信作者:程妍, E-mail: drchengyan@163.com

期胃肝胆胆汁酸刺激下,食管下段的鳞状上皮被柱状上皮所取代^[4]。这种组织学改变虽能增强食管对反流的耐受性,但也显著增加了该区域细胞发生不良基因突变并最终癌变的风险。核因子(NF)- κ B 通路既是炎症的启动枢纽,又是慢性炎症的驱动因素。当细胞受到炎症因子或物理刺激时,NF- κ B 通路被激活并调控促炎因子的基因表达,放大炎症反应,持续激活的 NF- κ B 通路又导致炎症因子的“自分泌循环”[如肿瘤坏死因子(TNF)- α →再激活 NF- κ B]。因此 NF- κ B 是慢性炎症向恶性肿瘤转化的核心桥梁^[5]。靶向该通路的治疗可延缓炎症与癌变进程。目前 Barrett 食管的筛查与治疗主要包括内镜检查和药物干预两种方式。内镜检查具有侵入性、费用高和复查频繁的缺点,难以在普通人群中广泛应用^[6]。药物干预(如长期抑酸治疗或非甾体类抗炎药)亦存在不良反应风险,包括肠道菌群失调、骨质疏松及出血等。相比之下,传统天然食物因可多靶点调控炎症与氧化应激、依从性高、不良反应小且适于长期使用,已成为预防研究热点。姜黄素是从姜科植物莪术的根中提取的天然化合物,具有强大的抗炎、抗氧化和抗肿瘤活性功效^[7]。日本和印度在内的亚洲国家姜黄消费量很高^[8],这也可能与这些国家较低的 EAC 发病率有关。本研究将基于 NF- κ B 通路来探讨姜黄素在 Barrett 食管中的抗氧化和抗炎作用。

材料与方法

1. 材料:经端粒酶活性处理的永生化人 Barrett 食管上皮细胞(BAR-T)细胞株由西安交通大学第二附属医院王进海教授课题组惠赠。人源 EAC OE19 细胞株由陆军军医大学西南医院房殿春教授课题组惠赠。姜黄素、脱氧胆酸(DCA)、噻唑蓝(MTT)和二甲基亚砜(DMSO)购自美国 Sigma-Aldrich 公司,吡咯烷二硫代氨基甲酸和铵盐(PDTC)购自上海碧云天公司。N-乙酰半胱氨酸(NAC)购自西安沃尔森公司。EDTA 购自保定凯越化工有限公司。胎牛血清(FBS)购自美国 Gibco 公司。组蛋白 H1(Histone H1)单克隆抗体(1:1 000)购自美国 Abcam 公司。兔抗人 NF- κ Bp65 多克隆抗体(1:500)和鼠抗人 p-I κ B α (1:500)购自美国 Cell Signaling Technology 公司。鼠抗人 GAPDH 单克隆抗体(1:1 000)购自美国 Merck Millipore 公司。辣根酶标记二抗购自美国 Abgent 公司。IL-6 和 TNF- α ELISA 试剂盒购自美国 R&D Systems 公司。2',7'-二氯荧光素二乙酸酯(H₂DCFDA)探针购自美国 Invitrogen 公司。

2. 方法

(1)细胞培养:将 BAR-T 细胞培养于含 FBS 80 ml/L 的上皮细胞培养基-2 中,以 CO₂ 50 ml/L 饱和湿度,在 37 ℃ 恒温的培养箱中培养。用含 EDTA 的 2.5 g/L 胰蛋白酶消化后传代,取对数生长期细胞用于实验,所有实验均重复 3 次。

(2)MTT 检测细胞活性抑制情况:对数期人 BAR-T 细胞种于 96 孔板,80% 融合度干预,分为对照组(无血清培养液稀释 1 000 倍的 DMSO)、姜黄素组(10 ~ 100 μ mol/L),于 37 ℃、5% CO₂ 条件下孵育 1 h、3 h、6 h、9 h、12 h 和 24 h。OE19 细胞同上处理,分对照组(无血清培养液稀释 1 000 倍的 DMSO)、姜黄素组(20 μ mol/L、40 μ mol/L、60 μ mol/L 和 80 μ mol/L),于 37 ℃、5% CO₂ 条件下孵育 12 h。每孔加入 120 μ l 5 mg/ml MTT 孵育 4 ~ 6 h。加入 150 μ l DMSO,酶联免疫检测仪于 490 nm 波长处测定吸光值(OD)。各组设 5 个复孔,实验重复 3 次。抑制率(%) = (OD_{对照} - OD_{实验}) / (OD_{对照} - OD_{空白}) × 100%。

(3)ELISA 检测蛋白水平:对数期人 BAR-T 细胞接种于 6 孔板,分为对照组、DCA 组(200 μ mol/L)、姜黄素(10 μ mol/L、20 μ mol/L 和 40 μ mol/L) + DCA 组和 PDTC(100 μ mol/L) + DCA(200 μ mol/L)组,预先予姜黄素处理 6 h 或 PDTC 处理 24 h,然后予 DCA 处理 30 min。收集细胞上清液,以 1 000 r/min 转速离心 20 min。采用 ELISA 试剂盒检测 IL-6 和 TNF- α 的蛋白水平。

(4)逆转录(RT)-PCR 检测信使 RNA(mRNA)水平:细胞分组和干预同 ELISA。总 RNA 提取试剂(TRIZOL)从细胞中提取总 RNA。RT Master Mix 试剂盒逆转录合成 cDNA,进行检测。以 β -Actin 作为归一化对照。基因表达以 Δ CT 值表示,所有反应均使用 ABI 荧光定量 PCR 实验系统。从扩增曲线获得 CT 值,计算 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 分析基因相对表达水平。

(5)荧光显微镜和流式细胞仪检测活性氧(ROS)水平:将 BAR-T 细胞分为对照组、ROS-up 组、DCA 组、姜黄素(40 μ mol/L)组、姜黄素(10 μ mol/L、20 μ mol/L 和 40 μ mol/L) + DCA 组和 NAC(5 mmol/L) + DCA(200 μ mol/L)组。预先给予姜黄素处理 6 h 或 NAC 处理 24 h,然后 DCA 处理 30 min。每 1 ml 无血清培养基中加入 10 μ l H₂DCFDA,避光孵育 30 min,每 10 min 晃动 1 次,一部分胰蛋白酶消化并制成单细胞悬液,每组 500 μ l 于流式细胞仪检测 ROS 水平;另外一部分直接在荧光显微镜下,选择异硫氰酸荧光素(FITC)波长,观察细胞的荧光强度。

(6)Western blot 检测 NF- κ B 通路蛋白水平:细胞分组及处理同 ELISA。采用核质分离试剂盒提取胞浆

与核蛋白 (Histone 和 GAPDH 回收率均 > 90%)。蛋白经 10% SDS-PAGE 分离,后转移到 PVDF 膜上。1 × TBS/0.1% Tween20 (TBST) 阻断膜后加入一抗。密封并在 4 ℃ 下冷藏过夜。二抗孵育后,使用增强化学发光检测试剂盒检测 NF-κB 通路蛋白 [NF-κB p65 亚基 (p65)、p50、磷酸化 NF-κB 抑制蛋白 α (p-IκBα)] 的表达水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用多因素方差分析,组间两两比较采用 *Dunnnett* 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 姜黄素对细胞活性抑制率的影响:40、50、60、70、80、90、100 μmol/L 姜黄素组 BAR-T 细胞 6、12、24 h 后活性抑制率均高于同期对照组,60、70、80、90、100 μmol/L 姜黄素组 BAR-T 细胞 12、24 h 后活性抑制率均高于同组作用 6 h 后 ($P < 0.05$)。见表 1。40、60、80 μmol/L 姜黄素作用 12 h 后 BAR-T 细胞活性抑制率均高于其对照,20、40、60、80 μmol/L 姜黄素作用 12 h 后 OE19 细胞活性抑制率均高于其对照,40、60、80 μmol/L 姜黄素作用 12 h 后 OE19 细胞活性抑制率均高于同水平 BAR-T 细胞 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 不同水平姜黄素处理 BAR-T 细胞后活性抑制率比较 (%) , $\bar{x} \pm s$

组别	6 h	12 h	24 h
对照组	0	0	0
10 μmol/L 姜黄素组	1.99 ± 1.03	4.01 ± 2.98	4.88 ± 1.91
20 μmol/L 姜黄素组	2.07 ± 1.42	8.21 ± 5.42	8.79 ± 12.40
30 μmol/L 姜黄素组	5.52 ± 0.83	11.14 ± 6.15	12.57 ± 9.56
40 μmol/L 姜黄素组	13.08 ± 9.26 ^a	19.45 ± 6.77 ^a	21.95 ± 10.80 ^a
50 μmol/L 姜黄素组	18.23 ± 5.45 ^a	28.63 ± 7.15 ^a	34.84 ± 8.75 ^a
60 μmol/L 姜黄素组	30.51 ± 4.12 ^a	31.34 ± 7.75 ^{ab}	42.11 ± 2.31 ^{ab}
70 μmol/L 姜黄素组	38.24 ± 8.67 ^a	39.41 ± 5.02 ^{ab}	47.84 ± 6.87 ^{ab}
80 μmol/L 姜黄素组	53.43 ± 4.05 ^a	48.52 ± 7.89 ^{ab}	64.98 ± 8.08 ^{ab}
90 μmol/L 姜黄素组	53.34 ± 3.50 ^a	56.86 ± 6.45 ^{ab}	68.87 ± 8.36 ^{ab}
100 μmol/L 姜黄素组	73.12 ± 9.09 ^a	75.63 ± 3.37 ^{ab}	75.77 ± 5.89 ^{ab}

注:与同期对照比较,^a $P < 0.05$;与同水平处理 6 h 比较,^b $P < 0.05$

表 2 不同水平姜黄素处理 BAR-T 细胞和 OE19 细胞 12 h 后活性抑制率比较 (%) , $\bar{x} \pm s$

细胞	对照	20 μmol/L	40 μmol/L	60 μmol/L	80 μmol/L
BAR-T	0	8.21 ± 5.45	19.45 ± 6.77 ^a	31.34 ± 7.75 ^a	48.52 ± 7.89 ^a
OE19	0	13.86 ± 6.67 ^a	36.32 ± 3.96 ^{ab}	60.62 ± 4.36 ^{ab}	85.77 ± 2.42 ^{ab}
<i>t</i> 值		-1.146	-3.717	-5.699	-7.809
<i>P</i> 值		0.316	0.021	0.005	0.001

注:与同细胞对照比较,^a $P < 0.05$;同水平两种细胞比较,^b $P < 0.05$

2. 姜黄素对 BAR-T 细胞内炎症因子 mRNA 和蛋

白表达水平的影响: DCA 组 BAR-T 细胞内 IL-6 和 TNF-α 的 mRNA 和蛋白表达水平较对照组均升高;姜黄素 (20 μmol/L) + DCA 组、姜黄素 (40 μmol/L) + DCA 组及 PDTC + DCA 组 BAR-T 细胞内 IL-6 和 TNF-α 的 mRNA 和蛋白表达水平较 DCA 组均降低 ($P < 0.05$)。姜黄素 (10 μmol/L) + DCA 组 BAR-T 细胞内 IL-6 和 TNF-α 的 mRNA 和蛋白表达水平与 DCA 组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 姜黄素对 BAR-T 细胞内炎症因子 mRNA 和蛋白表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6		TNF-α	
	mRNA	蛋白 (ng/ml)	mRNA	蛋白 (ng/ml)
对照组	1.00 ± 0.00	27.67 ± 3.05	1.00 ± 0.00	25.70 ± 4.16
DCA 组	3.70 ± 0.82 ^a	71.66 ± 10.96 ^a	4.50 ± 0.66 ^a	68.57 ± 9.50 ^a
姜黄素 (10 μmol/L) + DCA 组	3.63 ± 0.45	66.06 ± 9.29	4.27 ± 0.93	70.66 ± 7.09
姜黄素 (20 μmol/L) + DCA 组	1.82 ± 0.37 ^b	40.33 ± 8.08 ^b	1.70 ± 0.46 ^b	31.67 ± 5.13 ^b
姜黄素 (40 μmol/L) + DCA 组	1.40 ± 0.17 ^b	36.76 ± 4.51 ^b	1.66 ± 0.69 ^b	37.11 ± 8.50 ^b
PDTC + DCA 组	1.10 ± 0.40 ^b	44.00 ± 9.85 ^b	1.20 ± 0.11 ^b	54.01 ± 12.49 ^b

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 DCA 组比较,^b $P < 0.05$

3. 姜黄素和 DCA 对 BAR-T 细胞中 ROS 的影响:镜下观察发现,DCA 组和 ROS-up 组较对照组表现出更亮的荧光 (图 1A ~ 1C);姜黄素可抑制 DCA 诱发的荧光,镜下可观察到 DCA 诱发的荧光随姜黄素水平增加而减少,姜黄素 (40 μmol/L) + DCA 组的抑制作用较显著 (图 1D ~ 1G)。NAC 也可抑制 DCA 诱发的荧光 (图 1H)。姜黄素 (20 μmol/L) + DCA 组 (191.69 ± 13.01)、姜黄素 (40 μmol/L) + DCA 组 (89.91 ± 20.43)、NAC + DCA 组 (98.77 ± 21.12) BAR-T 细胞中 ROS 水平均显著低于 DCA 组 (371.84 ± 99.68; $P < 0.05$),姜黄素 (10 μmol/L) + DCA 组 (329.55 ± 34.42) BAR-T 细胞中 ROS 水平与 DCA 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4. 姜黄素对 BAR-T 细胞 NF-κB 通路蛋白的影响: DCA 组 p-IκBα 水平、细胞核内 p65 和 p50 蛋白水平及核蛋白与总蛋白比值较对照组均升高;姜黄素 (10 μmol/L) + DCA 组、姜黄素 (20 μmol/L) + DCA 组和姜黄素 (40 μmol/L) + DCA 组细胞核内 p65 和 p50 蛋白水平与核蛋白与总蛋白比值较 DCA 组均降低,姜黄素 (20 μmol/L) + DCA 组和姜黄素 (40 μmol/L) + DCA 组 p-IκBα 水平较 DCA 组均降低;PDTC + DCA 组 p-IκBα 水平、细胞核内 p65 和 p50 蛋白水平和核蛋白与总蛋白比值较 DCA 组均降低 ($P < 0.05$)。见表 4。

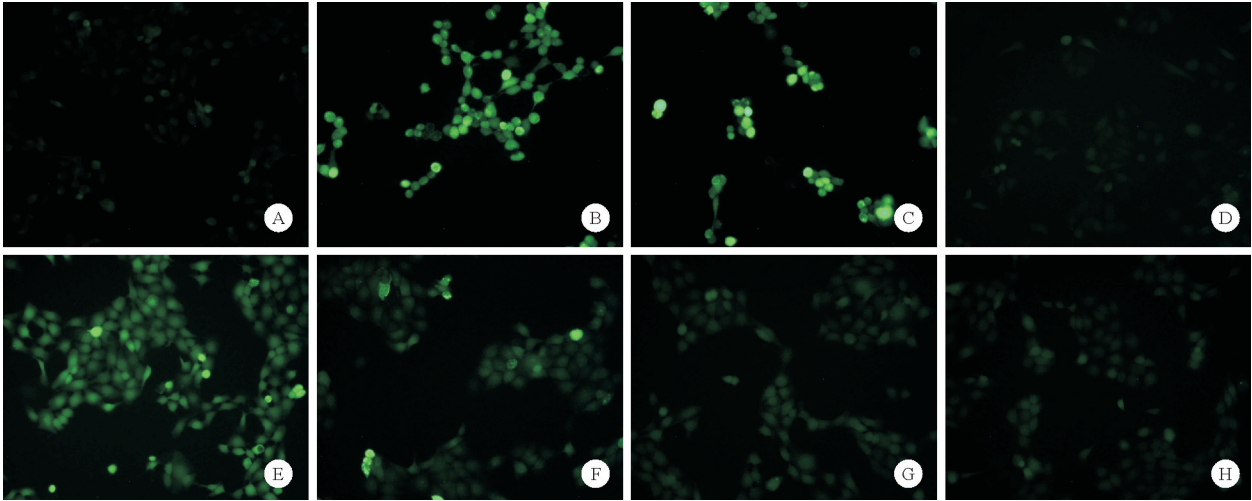


图 1 荧光显微镜下观察姜黄素和 DCA 对 BAR-T 细胞中 ROS 的影响[A:对照组;B:DCA 组;C:ROS-up 组;D:姜黄素组;E:姜黄素 (10 μmol/L) + DCA 组;F:姜黄素 (20 μmol/L) + DCA 组;G:姜黄素 (40 μmol/L) + DCA 组;H:NAC + DCA 组;免疫荧光染色, ×100]

表 4 姜黄素对 DCA 诱导 BAR-T 细胞内 NF-κB 信号通路蛋白表达水平的影响

组别	核蛋白		总蛋白			核蛋白与总蛋白比值	
	p65	p50	p65	p50	p-IκBα	p65	p50
对照组	25.49 ± 9.97	26.83 ± 15.24	93.80 ± 15.57	108.03 ± 13.80	33.12 ± 12.03	26.86 ± 7.33	24.16 ± 10.91
DCA 组	129.77 ± 28.94 ^a	136.62 ± 56.62 ^a	81.69 ± 20.77	102.63 ± 30.32	113.59 ± 49.65 ^a	162.13 ± 37.23 ^a	130.32 ± 14.38 ^a
姜黄素 (10 μmol/L) + DCA 组	60.51 ± 25.38 ^b	74.41 ± 31.93 ^b	79.26 ± 18.49	94.78 ± 21.81	89.36 ± 19.83 ^a	75.25 ± 19.01 ^b	76.43 ± 14.88 ^b
姜黄素 (20 μmol/L) + DCA 组	51.94 ± 19.83 ^b	51.41 ± 31.45 ^b	83.21 ± 16.76	95.21 ± 25.56	60.97 ± 19.83 ^b	61.81 ± 15.22 ^b	51.17 ± 17.32 ^b
姜黄素 (40 μmol/L) + DCA 组	21.43 ± 8.26 ^b	27.24 ± 13.92 ^b	76.23 ± 23.05	104.83 ± 20.19	33.74 ± 15.42 ^b	27.96 ± 5.16 ^b	25.09 ± 7.95 ^b
PDTC + DCA 组	15.63 ± 10.35 ^b	33.73 ± 6.38 ^b	87.82 ± 15.17	110.31 ± 15.65	42.16 ± 21.95 ^b	17.24 ± 9.03 ^b	31.58 ± 10.61 ^b

注:与对照组比较,^a*P* < 0.05;与 DCA 组比较,^b*P* < 0.05

讨 论

20 世纪 70 年代以来,西方国家 EAC 发病率显著攀升,现已取代鳞癌成为食管癌的主要病理类型^[9-10]。Barrett 食管被认为是 EAC 唯一的癌前病变,其进展为腺癌的风险比正常人高 25 ~ 30 倍^[11]。在我国 Barrett 食管的检出率约为 1.14%^[12],低于西方国家,然而考虑到我国庞大的人口基数,这一群体的数量不可忽视。此外,随着我国城镇化进程加速,西方饮食习惯的引入及肥胖人口的增加,使我国 Barrett 食管的发生风险逐渐升高。

研究表明大部分的 EAC 来源于 Barrett 食管^[13],持续的反流在 Barrett 食管癌变过程中扮演着重要的作用,尤其是胆汁酸盐。胆汁酸包括熊去氧胆酸和 DCA 等,疏水性的 DCA 具有细胞毒性,通过破坏食管黏膜屏障或者线粒体膜损伤黏膜细胞,此外还可通过调控细胞内信号通路来影响细胞功能。Huo 等^[14]研究结果发现,暴露于 DCA 而不是熊去氧胆酸会导致 ROS/活性氮(RNS)生成、DNA 损伤和 NF-κB 激活。基于本课题组前期的研究数据^[15],使用 DCA (200 μmol/L, 30 min) 刺激 BAR-T 细胞建立细胞炎症模型供后期研

究。该条件不影响细胞活性的同时,可以上调炎症因子的表达水平。

姜黄作为一种传统草药,其活性成分姜黄素具有多种抗癌效应,包括抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制血管生成等^[16]。流行病学观察研究发现,印度人群的 Barrett 食管和 EAC 发病率低于西方人群,这可能与印度饮食中富含姜黄有关^[17]。此外,随着印度人民生活方式的西化,GERD 及其相关并发症(包括 Barrett 食管和 EAC)的发病率有所上升^[18]。本研究的结果显示,姜黄素对 BAR-T 细胞活性的抑制随剂量的增加和时间的延长逐渐增强。同剂量下,姜黄素对 EAC OE19 细胞的抑制作用强于 BAR-T 细胞,这提示其可能对正常细胞的毒性相对较低。这一发现,即姜黄素可能选择性地抑制癌细胞同时不影响正常细胞活性也得到了其他研究的支持^[19]。姜黄素具有低毒性,研究显示姜黄素处理的小鼠肝组织未检测到明显的形态学变化^[20]。Guan 等^[21]发现姜黄素处理的小鼠体重无显著变化。即便人体每日摄入超高剂量姜黄素(8 g/d),亦无明显毒性反应^[22]。

EAC 的发生发展以慢性炎症为背景,当被多种刺激激活后,经典的 IκB 激酶-κB 抑制因子(IKK-IκB)磷

酸化-降解途径被触发,导致 NF- κ B 二聚体(如 p50/p65)从细胞质转位入核。在细胞核内,活化的 NF- κ B 结合特定 DNA 序列,直接转录上调多种促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)和趋化因子(如 IL-8/CXCL8、CCL2)。这些分子持续招募和激活免疫细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞),形成一个慢性炎症微环境。这种持续的炎症状态会产生 ROS 和 RNS,这些因子和氧化物质长期浸润不但形成利于癌细胞存活的微环境,而且会诱导 DNA 损伤和基因组不稳定性,增加正常细胞恶性转化的风险^[23],同时还可帮助肿瘤细胞逃避人体的免疫监视。本研究中,姜黄素呈剂量依赖性抑制 DCA 诱导的促炎因子 TNF- α 和 IL-6,尤其是姜黄素(40 μ mol/L) + DCA 组,其抑制作用与 PDT/C 相似。类似的,中高剂量姜黄素与 NAC 都能抑制 DCA 诱导的 ROS。本研究还进一步探讨了姜黄素发挥抗炎抗氧化作用的机制。其通过抑制 NF- κ B 通路 I κ B- α 的磷酸化和 p50/p65 蛋白的核转移来发挥抗炎抗氧化的作用。虽然姜黄素被认为是一种强效抗氧化剂,但有研究发现姜黄素在特定条件时可能会诱导 ROS 生成^[24],本研究中更高水平姜黄素组(≥ 50 μ mol/L)也观察到类似效应。尽管姜黄素在清除和产生 ROS 方面的作用自相矛盾,但其总体效果是具有抗癌活性。最近一项针对 Barrett 食管人群的临床研究中,受试者连续 7 d 服用 500 mg 姜黄素后,食管黏膜细胞凋亡水平显著升高^[25]。同时,姜黄亦被中医临床应用证实,可有效缓解反流性食管炎介导的黏膜炎症损伤。鉴于姜黄素天然存在生物利用度低的问题,现阶段已通过多种修饰与改造优化其药理活性,如纳米姜黄素、姜黄素类似物 P1 等新型制剂^[26]。

本研究存在一定局限性:本实验仅在细胞水平验证,缺乏动物体内实验支撑。同时,关于姜黄素的抗氧化机制,本研究仅阐明其清除 ROS 的直接作用,而其调控抗氧化物质合成、诱导抗氧化基因表达等间接抗氧化效应,仍有待进一步探讨。

综上所述,姜黄素通过抑制 ROS/NF- κ B 信号通路,缓解 DCA 诱导的氧化应激与炎症反应。相较于化学合成药物,天然来源的姜黄素安全性更高、毒副作用更小,本研究深入挖掘传统食物的药食同源价值,为开发更安全有效的肿瘤预防策略提供了理论依据。

参 考 文 献

- [1] Seyyedsalehi MS, Boffetta P, Trewin-Nybråten CB, et al. Esophageal and gastric cancer incidence and mortality trends in Norway, 1993-2022: a registry-based study[J]. Clin Epidemiol, 2025, 17: 917-933.
- [2] Codipilly DC, Sawas T, Dhaliwal L, et al. Epidemiology and outcomes of young-onset esophageal adenocarcinoma: an analysis from a population-based database[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2021, 30(1): 142-149.
- [3] Morgan E, Soerjomataram I, Rungay H, et al. The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: new estimates from GLOBOCAN 2020[J]. Gastroenterology, 2022, 163(3): 649-658. e2.
- [4] Chornenkyy Y, Vyas M, Deshpande V. The future is now: advancing p53 immunohistochemistry in Barrett's esophagus and its implication for the everyday pathologist[J]. Histopathology, 2026, 88(2): 380-401.
- [5] Mirzaei S, Saghari S, Bassiri F, et al. NF- κ B as a regulator of cancer metastasis and therapy response: a focus on epithelial-mesenchymal transition[J]. J Cell Physiol, 2022, 237(7): 2770-2795.
- [6] Shimamura Y, Iwaya Y. Endoscopic management of Barrett's esophagus-related neoplasia in Japan[J]. Digestion, 2026, 107(1): 81-90.
- [7] 刘志勇, 褚爱春. 姜黄素对系统性红斑狼疮小鼠氧化应激的影响及其保护作用[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(11): 764-766.
- [8] Rawat N, Alhamdani A, McAdam E, et al. Curcumin abrogates bile-induced NF- κ B activity and DNA damage in vitro and suppresses NF- κ B activity whilst promoting apoptosis in vivo, suggesting chemopreventive potential in Barrett's esophagus[J]. Clin Transl Oncol, 2012, 14(4): 302-311.
- [9] 冯诚, 张军. Barrett 食管治疗新进展[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(6): 378-380.
- [10] Rubenstein JH, Sawas T, Wani S, et al. AGA clinical practice guideline on endoscopic eradication therapy of Barrett's esophagus and related neoplasia[J]. Gastroenterology, 2024, 166(6): 1020-1055.
- [11] Shiota S, Singh S, Anshasi A, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in Asian countries: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(11): 1907-1918.
- [12] 尚玛莉, 徐丽苹, 吴秀丽, 等. 洛阳地区 Barrett 食管及反流性食管炎的发病情况和内镜临床特点[J]. 食管疾病, 2024, 6(4): 279-282.
- [13] Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(3): 788-797.
- [14] Huo X, Juergens S, Zhang X, et al. Deoxycholic acid causes DNA damage while inducing apoptotic resistance through NF- κ B activation in benign Barrett's esophageal cells[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, 301(2): G278-G286.
- [15] Feng C, Luo Y, Nian Y, et al. Diallyl disulfide suppresses the inflammation and apoptosis resistance induced by DCA through ROS and the NF- κ B signaling pathway in human Barrett's esophageal cells[J]. Inflammation, 2017, 40(3): 818-831.
- [16] Luo Y, Zhu L, Ren Z, et al. Curcuma rhizoma: an anti-cancer traditional Chinese medicine[J]. Chin Herb Med, 2025, 17(3): 428-447.
- [17] Dhawan PS, Alvares JF, Vora IM, et al. Prevalence of short segments of specialized columnar epithelium in distal esophagus: association with gastroesophageal reflux[J]. Indian J Gastroenterol, 2001, 20(4): 144-147.
- [18] Mathew P, Joshi AS, Shukla A, et al. Risk factors for Barrett's esophagus in Indian patients with gastroesophageal reflux disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(7): 1151-1156.
- [19] Romanucci V, Pagano R, Koeberle SC, et al. Synthesis of ethylphosphonate curcumin mimics; substituents allow switching between cytotoxic and cytoprotective activities[J]. Antioxidants (Basel), 2025, 14(4): 412.
- [20] Sun X, Zhong X, Ma W, et al. Germacrone induces caspase-3/GSDME activation and enhances ROS production, causing HepG2 pyroptosis[J]. Exp Ther Med, 2022, 24(1): 456.
- [21] Guan X, Yu D, HuangFu M, et al. Curcumin inhibits EBV-positive nasopharyngeal carcinoma migration and invasion by targeting nucleolin[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 192: 114742.
- [22] Kanai M, Yoshimura K, Asada M, et al. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(1): 157-164.
- [23] Michalak KP, Michalak AZ. Understanding chronic inflammation: couplings between cytokines, ROS, NO, Ca²⁺, HIF-1 α , Nr2 and autophagy[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1558263.
- [24] Gangemi CMA, Mirabile S, Monforte M, et al. Bioimaging and sensing properties of curcumin and derivatives[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(10): 4871.
- [25] Alkhayyat M, Kumar P, Sanaka KO, et al. Chemoprevention in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma[J]. Ther Adv Gastroenterol, 2021, 14: 17562848211033730.
- [26] Chaithongyot S, Jantaree P, Sokolova O, et al. NF- κ B in gastric cancer development and therapy[J]. Biomedicines, 2021, 9(8): 870.

(收稿日期: 2025-11-26)

(本文编辑: 余晓曼)