

姜黄素与5-氟尿嘧啶联用对结直肠癌的协同增效作用及机制研究

曹 强

(湘潭医卫职业技术学院,湖南省湘潭市,411102)

摘要 本文探讨姜黄素与5-氟尿嘧啶联用对SW480/5-FU细胞的协同作用及机制。将SW480/5-FU细胞分为空白对照组、5-FU组、联合用药组,采用MTT法、流式细胞术检测细胞增殖及凋亡率,qPCR检测miR-148a和CDC25A表达。结果显示,联合用药组可显著抑制SW480/5-FU细胞增殖、诱导凋亡($P<0.05$),上调miR-148a表达,下调CDC25A表达($P<0.05$)。表明Cur与5-FU联用可发挥协同抑癌效应,其机制可能与上调miR-148a、抑制CDC25A表达有关。

关键词 姜黄素;结直肠癌;5-氟尿嘧啶

中图分类号:R735.3 文献标识码:B

文章编号:1008-0899(2026)10-0077-02

结直肠癌是消化系统常见恶性肿瘤之一,长期化疗出现的耐药已成为制约结直肠癌临床疗效的重要因素。姜黄素(curcumin, Cur)是从姜黄中提取的一种多酚类化合物,研究表明,Cur在抗炎、降脂、抗肿瘤等方面效果显著,是潜在的肿瘤辅助化疗药^[1]。本研究旨在阐明Cur与5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)联合应用在结直肠癌5-FU化疗耐药中的协同效应及机制,为Cur作为结直肠癌辅助化疗药在耐药中的应用提供基础。

1 资料与方法

1.1 细胞系、试剂、仪器

人结直肠癌SW480/5-FU耐药细胞系购自上海研域生物科技有限公司;5-FU购自上海一研生物科技有限公司;Cur购自上海研谨生物科技有限公司;MTT试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司;细胞凋亡检测试剂盒购自上海蕊试生物科技有限公司;RT-qPCR试剂盒购自广州东盛生物科技有限公司;多功能酶标仪购自北京普天新桥技术有限公司;流

式细胞仪购自成都棱镜泰克生物科技有限公司;PCR仪购自武汉益普生物科技有限公司。

1.2 MTT法检测5-FU单用及Cur、5-FU联用对SW480/5-FU耐药细胞增殖活力的影响

将SW480/5-FU耐药细胞制成细胞悬液,以 1×10^5 个/孔接种于96孔板,随机将SW480/5-FU细胞分为空白对照组、5-FU组、5-FU+Cur-1组、5-FU+Cur-2组。其中,空白对照组给予不含5-FU及Cur的DMEM培养基;5-FU组加入 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 5-FU;5-FU+Cur-1组加入 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 5-FU及 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Cur;5-FU+Cur-2组加入 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 5-FU及 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Cur。培养48h之后,加入MTT溶液 $20 \mu\text{L}$,4h后弃上清液加入DMSO $150 \mu\text{L}$,置于酶标仪490nm波长处检测吸光度,计算细胞增殖率。

1.3 流式细胞仪检测5-FU单用及Cur、5-FU联用对SW480/5-FU耐药细胞凋亡率的影响

将SW480/5-FU耐药细胞制成细胞悬液,以 1×10^5 个/孔接种于96孔板,随机将SW480/5-FU细胞分为空白对照组、5-FU组、5-FU+Cur-1组、5-FU+Cur-2组。其中,空白对照组给予不含5-FU及Cur的DMEM培养基;5-FU组加入 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 5-FU;5-FU+Cur-1组加入 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 5-FU及 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Cur;5-FU+Cur-2组加入 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 5-FU及 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Cur,培养48h后向细胞悬液中加入 $5 \mu\text{L}$ Annexin V-FITC,上机检测细胞凋亡率。

1.4 qPCR检测各处理组细胞中miR-148a、

基金项目:湘潭医卫职业技术学院校级青年专项(XJQN2024-07)

作者简介:曹强(1988~),男,河南漯河人,医学硕士,讲师,研究方向:中药在结直肠癌辅助化疗中的应用研究。

CDC25A mRNA的表达水平

将SW480/5-FU耐药细胞制成细胞悬液,以 1×10^5 个/孔接种于96孔板,随机将SW480/5-FU细胞分为空白对照组、5-FU组、5-FU+Cur-1组、5-FU+Cur-2组。其中,空白对照组给予不含5-FU及Cur的DMEM培养基;5-FU组加入 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 5-FU;5-FU+Cur-1组加入 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 5-FU及 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Cur;5-FU+Cur-2组加入 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 5-FU及 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Cur,培养48h后使用Trizol试剂对各实验组细胞总RNA进行提取。以GAPDH为内参,依据qPCR试剂盒操作说明进行PCR,检测各药物处理组细胞中miR-148a、CDC25A mRNA的表达水平。

1.5 统计学处理

应用SPSS26.0进行数据分析,计量资料用($\bar{x} \pm S$)进行描述,组间比较应用方差分析。 $P < 0.05$ 则表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Cur与5-FU联合应用对SW480/5-FU耐药细胞增殖活力及凋亡率的影响

与空白对照组比较,5-FU组、5-FU+Cur-1组、5-FU+Cur-2组SW480/5-FU耐药细胞增殖活力降低,凋亡率升高($P < 0.05$);与5-FU组比较,5-FU+Cur-1组、5-FU+Cur-2组SW480/5-FU耐药细胞增殖活力降低,凋亡率升高($P < 0.05$);与5-FU+Cur-1组比较,5-FU+Cur-2组SW480/5-FU耐药细胞增殖活力降低,凋亡率升高,对Cur呈一定的浓度依赖性($P < 0.05$),见表1。

表1 Cur与5-FU联合应用对SW480/5-FU耐药细胞增殖活力及凋亡率的影响($\bar{x} \pm S$)

组别	n	细胞增殖活力 (%)	细胞凋亡率 (%)
空白对照组	6	99.62±4.51	2.37±1.46
5-FU组	6	90.14±3.07 ^a	13.42±3.21 ^a
5-FU+Cur-1组	6	75.68±3.41 ^{ab}	28.61±4.62 ^{ab}
5-FU+Cur-2组	6	54.21±2.85 ^{abc}	50.74±6.01 ^{abc}

注:与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与5-FU组比较,^b $P < 0.05$;与5-FU+Cur-1组比较,^c $P < 0.05$ 。

2.2 Cur与5-FU联合应用对SW480/5-FU耐药细胞中miR-148a、CDC25A mRNA表达的影响

与空白对照组比较,5-FU组、5-FU+Cur-1组、5-FU+Cur-2组SW480/5-FU耐药细胞中miR-148a

表达升高,CDC25A表达降低($P < 0.05$);与5-FU组比较,5-FU+Cur-1组、5-FU+Cur-2组SW480/5-FU耐药细胞中miR-148a表达升高,CDC25A表达降低($P < 0.05$);与5-FU+Cur-1组比较,5-FU+Cur-2组SW480/5-FU耐药细胞中miR-148a表达升高,CDC25A表达降低($P < 0.05$),见表2。

表2 Cur与5-FU联合应用对SW480/5-FU耐药细胞中miR-148a、CDC25A mRNA的表达的影响($\bar{x} \pm S$)

组别	n	miR-148a	CDC25A
空白对照组	6	0.26±0.01	0.85±0.06
5-FU组	6	0.39±0.02 ^a	0.71±0.05 ^a
5-FU+Cur-1组	6	0.84±0.05 ^{ab}	0.41±0.03 ^a
5-FU+Cur-2组	6	1.23±0.07 ^{abc}	0.13±0.01 ^{abc}

注:与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与5-FU组比较,^b $P < 0.05$;与5-FU+Cur-1组比较,^c $P < 0.05$ 。

3 讨论

既往研究如Wang等^[1]指出,Cur可逆转乳腺癌多药耐药。本实验中,Cur与5-FU联用使SW480/5-FU细胞增殖活力下降、凋亡率升高,提示该联合方案能增强5-FU的化疗敏感性。

miR-148a是近年来发现的与肿瘤化疗耐药关系密切的miRNA^[2],其在多种肿瘤耐药细胞中的表达降低。CDC25A是从裂殖酵母中分离的与有丝分裂相关基因,其可正向调控细胞周期^[3]。本研究中,联合用药组SW480/5-FU耐药细胞中miR-148a表达显著升高,CDC25A表达则降低;与5-FU+Cur-1组比较,5-FU+Cur-2组细胞中miR-148a表达升高,CDC25A表达降低。提示Cur与5-FU联用对结直肠癌SW480/5-FU耐药细胞的协同增效机制可能与上调miR-148a的表达,下调CDC25A表达有关。

参考文献

- [1] Wang S, Yang S, Yang X, et al. Research Progress of Traditional Chinese Medicine Monomers in Reversing Multidrug Resistance of Breast Cancer[J]. Am J Chin Med, 2023, 51(3): 575-594.
- [2] 黄其志,王蕾,钱冉,等.老年结直肠癌血清外泌体miR-148a表达水平及临床意义[J].中国老年学杂志, 2023, 43(17): 4139-4142.
- [3] 朱叶新,邓梨平.羽扇豆醇靶向CDC25A对肺腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J].医学分子生物学杂志, 2025, 22(01): 16-22.