

# 姜黄素通过调控 Notch1 通路对人子宫内膜癌 ISH 细胞株孕激素治疗敏感性的影响<sup>\*</sup>

汪洁<sup>1</sup> 杨彩凤<sup>1</sup> 吴亚凡<sup>1</sup> 赵涛<sup>2</sup>

(1. 保定市第二中心医院产科, 河北 保定 072750; 2. 石家庄市第一医院妇科, 河北 石家庄 050011)

**【摘要】目的** 探讨姜黄素是否能通过调控 Notch1 信号通路逆转人子宫内膜癌 ISH 细胞株孕激素治疗耐药性。**方法** 醋酸甲羟孕酮(MPA)浓度递增及长期持续作用,建立人子宫内膜癌孕激素耐药细胞株 ISH/MPA,MTS 法检测细胞耐药指数,绘制 ISH/MPA 细胞生长曲线,计算细胞群体倍增时间。不同浓度姜黄素(0、7.5、15、30、60  $\mu\text{mol/L}$ )处理 ISH/MPA 细胞,MTT 法检测细胞存活率。ISH/MPA 细胞分为 ISH/MPA 组、姜黄素组、激动剂组、激动剂+姜黄素组,姜黄素组加入 30  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素、激动剂组加入 2  $\mu\text{mol/L}$  NSC 22423、激动剂+姜黄素组加入 30  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素和 2  $\mu\text{mol/L}$  NSC 22423,ISH/MPA 组细胞不做处理,培养 48 h 后,流式细胞仪检测细胞凋亡率,蛋白印迹法检测 Notch1、Jagged1、Hes-1 蛋白表达。**结果** ISH/MPA 细胞耐药指数随 MPA 浓度增加而升高,且 MPA 浓度为 10  $\mu\text{mol/L}$  时,ISH 和 ISH/MPA 细胞群体倍增时间无统计学差异,两者生长曲线基本一致。不同浓度姜黄素均降低 ISH/MPA 细胞存活率,且随姜黄素浓度增加而升高( $P < 0.05$ )。与 ISH/MPA 组比较,姜黄素组细胞凋亡率升高,Notch1、Jagged1 和 Hes-1 蛋白表达降低,激动剂组细胞凋亡率降低,Notch1、Jagged1 和 Hes-1 蛋白表达升高( $P < 0.05$ );与姜黄素组比较,激动剂+姜黄素组细胞凋亡率降低,Notch1、Jagged1 和 Hes-1 蛋白表达升高( $P < 0.05$ );与激动剂组比较,激动剂+姜黄素组细胞凋亡率升高,Notch1、Jagged1 和 Hes-1 蛋白表达降低( $P < 0.05$ )。**结论** 姜黄素提高 ISH 细胞对 MPA 的敏感性,其可能是通过抑制 Notch1/Jagged1/Hes-1 信号通路发挥作用。

**【关键词】** 子宫内膜癌;孕激素;姜黄素;耐药性;Notch1 信号通路**【中图分类号】** R737.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 011

## Effect of curcumin on the sensitivity of human endometrial carcinoma ISH cell line to progesterone therapy by regulating Notch1 pathway

WANG Jie<sup>1</sup>, YANG Caifeng<sup>1</sup>, WU Yafan<sup>1</sup>, ZHAO Tao<sup>2</sup>

(1. Department of Obstetrics, Baoding Second Central Hospital, Baoding 072750, Hebei, China;

2. Department of Gynecology, The First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate whether curcumin can reverse the progesterone resistance of human endometrial carcinoma ISH cell lines by regulating the Notch1 signaling pathway. **Methods** The human endometrial carcinoma progesterone resistant cell line ISH/MPA was established by increasing the concentration and long-term persistence of medroxyprogesterone acetate (MPA). The cell resistance index was detected by MTS method, the growth curve of ISH/MPA cells was plotted and the cell population doubling time was calculated. ISH/MPA cells were treated with different concentrations of curcumin (0, 7.5, 15, 30, 60  $\mu\text{mol/L}$ ), and the survival rate of cells was detected by MTT assay. ISH/MPA Cells were divided into ISH/MPA group, curcumin group, agonist group, agonist+curcumin group, curcumin group added 30  $\mu\text{mol/L}$  curcumin, agonist group added 2  $\mu\text{mol/L}$  NSC 22423, agonist+curcumin group added 30  $\mu\text{mol/L}$  curcumin and 2  $\mu\text{mol/L}$  NSC22423, Cells in the ISH/MPA group were not treated. After 48 h, flow cytometry instrument detected cells apoptosis rate, western blot detected Notch1, Jagged1 and Hes-1 protein expression. **Results** The drug resistance index of ISH/MPA cells increased with the increasing concentration of MPA, and when the concentration of

基金项目:2019 年度河北省医学科学研究课题(20190162)

引用本文:汪洁,杨彩凤,吴亚凡,等.姜黄素通过调控 Notch1 通路对人子宫内膜癌 ISH 细胞株孕激素治疗敏感性的影响[J].西部医学,2022,34(5):688-693. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 011

MPA was 10  $\mu\text{mol/L}$ , the population doubling time of ISH and ISH/MPA cells had no statistical difference, and the growth curves of the two cells were basically the same. Different concentrations of curcumin decreased the survival rate of ISH/MPA cells, and increased with the increase of curcumin concentration ( $P < 0.05$ ). Compared with ISH/MPA group, the apoptosis rate of cells in curcumin group was increased, and the protein expressions of Notch1, Jagged1 and Hes -1 were decreased, the apoptosis rate of cells in agonist group was decreased, and the protein expressions of Notch1, Jagged1 and Hes -1 were increased ( $P < 0.05$ ). Compared with curcumin group, the apoptosis rate of agonist + curcumin group was decreased, and the protein expressions of Notch1, Jagged1 and Hes -1 were increased ( $P < 0.05$ ). Compared with agonist group, the apoptosis rate of agonist + curcumin group increased, and the protein expressions of Notch1, Jagged1 and Hes -1 decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Curcumin enhances the sensitivity of ISH cells to MPA, possibly by inhibiting the Notch1/Jagged1/ Hes-1 signaling pathway.

**【Key words】** Endometrial carcinoma; Progesterone; Curcumin; Drug resistance; Notch1 signaling pathway

子宫内膜癌(Endometrial carcinoma, EC)是女性常见的恶性肿瘤之一,发病率呈逐年上升的趋势,多发生于围绝经期和绝经后女性<sup>[1]</sup>。长期大剂量应用孕激素,是 EC 的一种保守治疗法,但并非所有患者对孕激素长期治疗都有良好反应,部分患者出现孕激素不敏感或耐药,限制其临床应用<sup>[2]</sup>。姜黄素是一种从姜黄类植物根茎中提取的植物多酚,具有诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖和侵袭的作用<sup>[3-4]</sup>。此外,研究表明,姜黄素可提高胰腺癌、结肠癌及乳腺癌细胞对药物的敏感性<sup>[5-7]</sup>。Notch1 信号通路参与调控多种肿瘤的发生发展,如抑制结肠癌、前列腺癌细胞的增殖和浸润<sup>[8-9]</sup>,此外,Notch 信号通路激活降低恶性胶质细胞瘤对替莫唑胺的耐药性<sup>[10]</sup>,原苏木素 A 激活 Notch1 信号通路增强前列腺癌细胞放疗敏感性<sup>[11]</sup>。目前,关于姜黄素是否具有调节 Notch1 信号通路,逆转 EC 耐药性需要进一步探讨。因此,本研究建立 EC 孕激素耐药细胞株 (ISH/MPA),探讨姜黄素能否逆转其耐药性,为临床治疗 EC 提供实验参考。

## 1 材料与方法

1.1 细胞系 人子宫内膜癌细胞系 Ishikawa (ISH), 购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。

1.2 试剂与仪器 醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate, MPA)、MTT 试剂盒、Notch1 激动剂 NSC 22423 购自美国 sigma 公司;MTS 试剂盒购自美国 Promega 公司;annexin V FITC 双染色细胞凋亡试剂盒购自美国 BD 公司;GAPDH、Notch1、Jagged1、Hes-1 抗体购自英国 Abcam 公司;HRP 标记的二抗购自美国 Abbkine 公司;培养箱购自美国 NAPCO 公司;流式细胞仪购自美国 BD 公司。

1.3 子宫内膜癌孕激素耐药细胞株 ISH/MPA 的建立 将 ISH 细胞接种于 DMEM 培养基中,置于培养箱中培养,待细胞贴壁生长,融合度达到 80%时,消化传代,每 5 d 传代一次。采用 MPA 浓度递增和长期持续作用建立子宫内膜癌孕激素耐药细胞株 ISH/

MPA<sup>[12]</sup>。MPA 浓度依次为 1、2.5、5、7.5、10  $\mu\text{mol/L}$ 。待 ISH 细胞生长至对数期,消化传代后培养,细胞贴壁生长后,更换含 1  $\mu\text{mol/L}$  MPA 的培养基继续培养,48 h 后更换不含 MPA 的培养基培养 48 h,按上述步骤依次更换含不同浓度 MPA 的培养基培养。以 ISH 细胞在含 10  $\mu\text{mol/L}$  MPA 培养基中的倍增速率与在不含 MPA 的培养基中的倍增速率基本一致时,判定为耐药细胞株 ISH/MPA 建立成功。

1.4 MTS 法测定 ISH/MPA 耐药细胞株的耐药指数 取对数生长期的 ISH 细胞和 ISH/MPA 细胞,待细胞生长至 80%融合时,重悬细胞,使细胞密度为  $1 \times 10^5$  个/mL,接种于 96 孔板,培养箱中培养,贴壁生长后,ISH/MPA 组细胞更换含不同浓度 MPA (1、2.5、5、7.5、10  $\mu\text{mol/L}$ ) 的培养基培养,ISH 组细胞更换不含 MPA 的培养基,将不同浓度 MPA 处理的 ISH/MPA 细胞分别命名为 ISH/MPA-1-5 组,ISH 细胞作为对照组。22 h 后加入 20  $\mu\text{L}$  MTS 单溶液检测系统,置于培养箱培养 2 h,将 96 孔板置于酶标仪上,波长 490 nm 处测得吸光度 A 值,计算细胞增殖抑制率,细胞增殖抑制率 =  $(1 - \text{实验孔 A 值} / \text{对照孔 A 值}) \times 100\%$ ,GraphPad Prism 软件计算得出 50 抑制浓度 ( $\text{IC}_{50}$ )。耐药指数 = ISH/MPA 耐药细胞的  $\text{IC}_{50}$  值 / ISH 细胞的  $\text{IC}_{50}$  值。

1.5 细胞生长曲线及倍增时间 取对数生长期的 ISH 细胞和 ISH/MPA 细胞,待细胞浓度达到 80%融合时,ISH 组细胞用培养基重悬,ISH/MPA 组细胞用含 10  $\mu\text{mol/L}$  MPA 的培养基重悬,使细胞密度为  $1 \times 10^5$  个/mL,接种于 96 孔板,每孔加入 100  $\mu\text{L}$  细胞悬液,培养箱中培养,从细胞贴壁起开始计时,在第 1、2、3、4、5、6、7 天的同一时间,将 96 孔板置于酶标仪上,波长 490 nm 处测定吸光度 A 值,以培养时间为横坐标,吸光度 A 值为纵坐标,绘制生长曲线。由于 MTS 法测定的细胞吸光度 A 值与活细胞数量成正比,以改良 Patterson 公式计算细胞倍增时间 (TD):

$TD = T \times \lg 2 / (\lg A_t - \lg A_0)$ ,  $A_0$  为初始细胞吸光度,  $A_t$  为终末细胞吸光度,  $T$  为  $A_t - A_0$  的时间。

1.6 MTT 法检测细胞存活率 收集对数生长期 ISH/MPA 细胞,重悬,使细胞浓度为  $1 \times 10^5$  个/mL,接种于 96 孔板,待细胞贴壁生长后,加入不同浓度姜黄素(0、7.5、15、30、60  $\mu\text{mol/L}$ ),姜黄素浓度为 0  $\mu\text{mol/L}$  作为对照组,其余不同浓度分别命名为姜黄素 1~4 组,24 h 后,加入 20  $\mu\text{L}$  5 mg/mL 的 MTT 液,避光振荡 10 min,置于酶标仪上,测定 490 nm 波长处的吸光度 A 值。计算细胞存活率,细胞存活率(%) = 实验组 A 值/对照组 A 值  $\times 100\%$ 。选择接近  $IC_{50}$  的姜黄素浓度作为姜黄素干预浓度用于以下实验。

1.7 流式细胞仪检测细胞凋亡率 ISH/MPA 细胞随机分为 ISH/MPA 组、姜黄素组、激动剂组、激动剂+姜黄素组。收集对数生长期 ISH/MPA 细胞,重悬,使细胞浓度为  $1 \times 10^5$  个/mL,接种于 96 孔板,培养箱中培养。细胞融合度达到 80% 时,姜黄素组加入姜黄素 30  $\mu\text{mol/L}$ ,激动剂组加入 NSC 22423 2  $\mu\text{mol/L}$ ,激动剂+姜黄素组加入姜黄素 30  $\mu\text{mol/L}$  和 NSC 22423 2  $\mu\text{mol/L}$ ,培养箱中继续培养 48 h,胰蛋白酶消化后收集细胞,加入 200  $\mu\text{L}$  annexin V-FITC 结合液重悬细胞,室温避光孵育 10 min,3000 r/m 离心 10 min,加入 190  $\mu\text{L}$  annexin V-FITC 结合液使细胞重悬,加入 10  $\mu\text{L}$  碘化丙啶,避光冰浴 15 min,流式细胞仪检测分析细胞凋亡率。

1.8 蛋白印迹法检测 Notch1, Jagged1, HES1 蛋白表达 收集各组细胞,加入裂解液,室温静置 30 min 后,4 $^{\circ}\text{C}$  12000 r/m 离心 10 min,BCA 法测定蛋白浓度,加入蛋白上样缓冲液,100 $^{\circ}\text{C}$  煮沸 10 min,使蛋白变性。上样 20  $\mu\text{L}$ ,120 v 恒压电泳 1.5 h,电泳结束后,0.3 A 恒流湿转 2 h,室温封闭 1 h,GAPDH、Notch1、Jagged1、Hes1 蛋白一抗(1:1000)4 $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜,TBST 洗膜 3 次,每次 5 min,二抗(1:5000)室温孵育 1 h,TBST 洗膜 3 次,每次 5 min。ECL 法显色。Image J 软件分析各蛋白条带灰度值,以目的蛋白条带灰度值与 GAPDH 条带灰度值的比值作为目的蛋白表达量。

1.9 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料均以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,多样本计量资料比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-t 检验,两样本比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 耐药指数测定结果 随 MPA 浓度的增加和持续作用,筛选 ISH/MPA 耐药细胞株,且随 MPA 浓度的增加耐药指数逐渐增加,见表 1。

表 1 耐药指数测定结果  $(\bar{x} \pm s, n = 5)$

组别	$IC_{50}$ 值	耐药指数
ISH 组	9.51 $\pm$ 0.32	
ISH/MPA-1 组	12.64 $\pm$ 0.25	1.33
<i>t</i>	17.235	
<i>P</i>	<0.001	
ISH 组	10.24 $\pm$ 0.22	
ISH/MPA-2 组	18.41 $\pm$ 0.28	1.80
<i>t</i>	51.304	
<i>P</i>	<0.001	
ISH 组	10.03 $\pm$ 0.26	
ISH/MPA-3 组	25.28 $\pm$ 0.33	2.52
<i>t</i>	81.168	
<i>P</i>	<0.001	
ISH 组	9.83 $\pm$ 0.25	
ISH/MPA-4 组	29.34 $\pm$ 0.27	2.99
<i>t</i>	118.559	
<i>P</i>	<0.001	
ISH 组	9.74 $\pm$ 0.22	
ISH/MPA-5 组	35.60 $\pm$ 0.24	3.67
<i>t</i>	117.607	
<i>P</i>	<0.001	

2.2 细胞生长曲线及倍增时间 ISH 组与 ISH/MPA 组细胞群体倍增时间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),细胞生长曲线基本一致,见表 2、图 1。

表 2 细胞群体倍增时间  $(\bar{x} \pm s, n = 5)$

组别	倍增时间
ISH 组	43.2 $\pm$ 2.1
ISH/MPA 组	45.6 $\pm$ 2.4
<i>t</i>	1.683
<i>P</i>	0.131

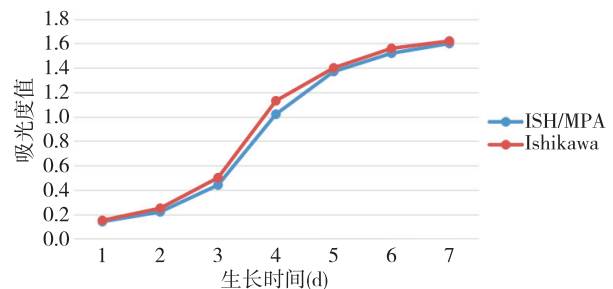


图 1 细胞生长曲线

Figure 1 The curve of cell growth

2.3 细胞存活率检测结果 细胞存活率组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组比较,姜黄素-1、2、3、4 组细胞存活率降低,随姜黄素浓度升高,细胞存活率逐渐降低(均  $P < 0.05$ )。见表 3。姜黄素浓度为 30  $\mu\text{mol/L}$  时,细胞存活率接近 50%,以此作为后续实验浓度。

表 3 各组细胞存活率比较( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 3 Comparison of the cell survival rate of each group

组别	细胞存活率( $\times 10^{-2}$ )
对照组	98.3 $\pm$ 2.1
姜黄素-1 组	90.2 $\pm$ 3.1 <sup>①</sup>
姜黄素-2 组	72.4 $\pm$ 2.6 <sup>①②</sup>
姜黄素-3 组	53.7 $\pm$ 2.4 <sup>①②③</sup>
姜黄素-4 组	31.4 $\pm$ 3.1 <sup>①②③④</sup>
F	512.991
P	<0.001

注:与对照组比,① $P<0.05$ ;与姜黄素-1 组比,② $P<0.05$ ;与姜黄素-2 组比,③ $P<0.05$ ;与姜黄素-3 组比,④ $P<0.05$

2.4 细胞凋亡率检测结果 细胞凋亡率组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与 ISH/MPA 组比较,姜黄素组细胞凋亡率升高,激动剂组细胞凋亡率降低

( $P<0.05$ );与姜黄素组比较,激动剂+姜黄素组细胞凋亡率降低( $P<0.05$ );与激动剂组比较,激动剂+姜黄素组细胞凋亡率升高( $P<0.05$ )。见表 4、图 2。

表 4 各组细胞凋亡率比较( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 4 Comparison of the cell apoptosis rate of each group

组别	细胞凋亡率( $\times 10^{-2}$ )
ISH/MPA 组	5.30 $\pm$ 0.45
姜黄素组	16.29 $\pm$ 0.56 <sup>①</sup>
激动剂组	3.42 $\pm$ 0.44 <sup>①②</sup>
激动剂+姜黄素组	12.71 $\pm$ 0.43 <sup>①②③</sup>
F	827.148
P	<0.001

注:与 ISH/MPA 组比,① $P<0.05$ ;与姜黄素组比,② $P<0.05$ ;与激动剂组比,③ $P<0.05$

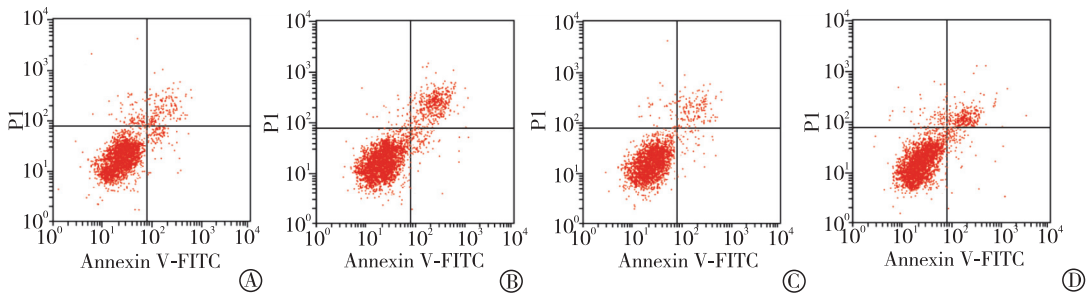


图 2 细胞凋亡率检测结果

Figure 2 The result of apoptosis rate of cells

注:A. ISH/MPA 组;B. 姜黄素组;C. 激动剂组;D. 激动剂+姜黄素组

2.5 Notch1、Jagged1、Hes-1 蛋白表达检测结果 Notch1、Jagged1、Hes-1 蛋白表达组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与 ISH/MPA 组比较,姜黄素组 Notch1、Jagged1、Hes-1 蛋白表达降低,激动剂组 Notch1、Jagged1、Hes-1 蛋白表达升高( $P<0.05$ );与姜黄素组比较,激动剂组 Notch1、Jagged1、Hes-1 蛋白表达升高( $P<0.05$ );与激动剂组比较,激动剂+姜黄素组 Notch1、Jagged1、Hes-1 蛋白表达降低( $P<0.05$ )。见表 5、图 3。

表 5 各组细胞中 Notch1、Jagged1 和 Hes-1 蛋白表达比较( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 5 Comparison of the expression of Notch1, Jagged1 and Hes-1 protein of each group

组别	Notch1	Jagged1	Hes-1
ISH/MPA 组	0.87 $\pm$ 0.02	0.45 $\pm$ 0.03	0.48 $\pm$ 0.02
姜黄素组	0.24 $\pm$ 0.03 <sup>①</sup>	0.12 $\pm$ 0.02 <sup>①</sup>	0.15 $\pm$ 0.03 <sup>①</sup>
激动剂组	1.15 $\pm$ 0.04 <sup>①②</sup>	0.94 $\pm$ 0.03 <sup>①②</sup>	0.82 $\pm$ 0.02 <sup>①②</sup>
激动剂+姜黄素组	0.53 $\pm$ 0.02 <sup>①②③</sup>	0.33 $\pm$ 0.04 <sup>①②③</sup>	0.38 $\pm$ 0.03 <sup>①②③</sup>
F	953.283	636.842	596.090
P	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 ISH/MPA 组比,① $P<0.05$ ;与姜黄素组比,② $P<0.05$ ;与激动剂组比,③ $P<0.05$

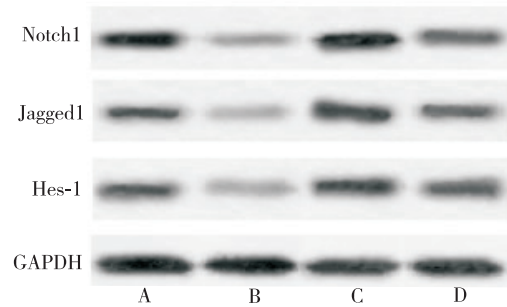


图 3 细胞中各蛋白表达

Figure 3 The expression of Notch1, Jagged1 and Hes-1 protein in cells

注:A. ISH/MPA 组;B. 姜黄素组;C. 激动剂组;D. 激动剂+姜黄素组

### 3 讨论

EC 以发生在子宫内膜腺体上皮的腺癌最为常见,其主要临床症状为子宫出血,流行病学研究认为,该病与肥胖、高血压、糖尿病以及内外源性雌激素和生活方式有关<sup>[13]</sup>。大剂量孕激素长期保守治疗是其治疗方法之一,其治疗效果良好,但是治疗过程中 EC 对孕激素的耐药性问题显著<sup>[14]</sup>,因此迫切需要新的有效的治疗方案。

既往研究表明,孕激素能诱导 EC 癌细胞凋亡,抑制癌细胞增殖和浸润<sup>[15-16]</sup>。但长期大剂量应用孕激素治疗 EC,会出现一定程度的耐药性,而导致治疗效果不佳<sup>[17]</sup>。本研究采用 MPA 长期持续作用、浓度递增的方式诱导 EC ISH 细胞,建立耐药细胞株 ISH/MPA,通过检测各细胞系的耐药指数和细胞群体倍增时间,判定 ISH/MPA 细胞是否建立成功。结果表明,不同浓度 MPA 处理的 ISH 细胞均出现耐药性,而且随 MPA 浓度的增加,耐药性逐渐增强,当 MPA 浓度为 10  $\mu\text{mol/L}$  时细胞群体倍增时间接近于无 MPA 培养基培养的 ISH 细胞,所以本研究选用浓度为 10  $\mu\text{mol/L}$  MPA 处理的细胞作为 ISH/MPA 耐药细胞。姜黄素作为一种中草药成分,具有抗氧化应激、抗炎及抗纤维化的作用<sup>[18-20]</sup>。Mao 等<sup>[21]</sup>研究发现姜黄素通过诱导自噬和抑制 ECM 通路,抑制结肠癌细胞干细胞活性,它还能逆转食管癌对长春新碱的耐药性<sup>[22]</sup>,增强骨髓瘤对硼替佐米的化疗敏感性<sup>[23]</sup>。但是,姜黄素能否逆转 EC 对孕激素的耐药性需要进一步研究,因此,本研究用不同浓度姜黄素处理 ISH/MPA 耐药细胞,检测细胞存活率并筛选出姜黄素的最佳浓度。MTT 法检测细胞存活率结果表明,姜黄素降低细胞存活率,并随姜黄素浓度的增加逐渐降低。流式细胞仪检测细胞凋亡率结果表明,姜黄素组细胞凋亡率增加。提示姜黄素可抑制 ISH/MPA 增殖,促进其凋亡,逆转细胞对 MPA 的耐药性。

Notch 信号通路是一种高度保守的细胞间相互作用的信号转导途径,参与调控细胞的增殖、分化和凋亡,在肿瘤的形成过程中同样发挥作用<sup>[24]</sup>。Notch 信号通路由受体(Notch1-4)、配体(Jagged1-2、Dll1、3、4)以及 DNA 结合蛋白组成,细胞间 Notch 配体和受体结合后,经过剪切,释放具有活性的 Notch 片段 NICD,并转移入细胞核,与核内转录蛋白结合后,激活 Hes 靶基因,从而发挥生物学效应。研究发现,Notch1 信号通路与肿瘤的发生密切相关,胃癌细胞、乳腺癌细胞、肺腺癌细胞中 Notch1 高表达<sup>[25-27]</sup>,另外,Notch1/Jagged1/Hes-1 信号通路影响前列腺癌的发生发展<sup>[28]</sup>。而且 Notch1 信号通路与肿瘤对化疗药物的敏感性和耐药性有关<sup>[29]</sup>。但是姜黄素逆转 EC MPA 治疗耐药性是否通过调节 Notch1 信号通路需进一步验证,本研究采用姜黄素和 Notch1 通路特异性激动剂 NSC 22423 干预 ISH/MPA 细胞,结果显示,姜黄素组 Notch1、Jagged1、Hes-1 蛋白表达降低,激动剂组 Notch1、Jagged1、Hes-1 蛋白表达升高,姜黄素+激动剂组 Notch1、Jagged1、Hes-1 蛋白表达较

激动剂组降低。

#### 4 结论

姜黄素可逆子宫内内膜癌 MPA 耐药性,促进 ISH/MPA 细胞凋亡,抑制 ISH/MPA 细胞增殖,可能是通过抑制 Notch1/Jagged1/Hes-1 信号通路发挥调控作用,为治疗 EC 提供理论依据。

#### 【参考文献】

- [1] HUVILA J, PORS J, THOMPSON E F, *et al.* Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis[J]. *J Pathol*, 2021, 253(4): 355-365.
- [2] TAMAUCHI S, KAJIYAMA H, UTSUMI F, *et al.* Efficacy of medroxyprogesterone acetate treatment and retreatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(1): 151-156.
- [3] 李玉倩, 李学军. 姜黄素抗肿瘤作用基础与临床研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(5): 321-335.
- [4] HUANG Y T, LIN Y W, CHIU H M, *et al.* Curcumin induces apoptosis of colorectal cancer stem cells by coupling with CD44 marker[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(11): 2247-2253.
- [5] YOSHIDA K, TODEN S, RAVINDRANATHAN P, *et al.* Curcumin sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine by attenuating PRC2 subunit EZH2, and the lncRNA PVT1 expression[J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(10): 1036-1046.
- [6] 向磊, 胡冬冬, 刘强, 等. 姜黄素增强结肠癌 HCT-116 细胞对 5-FU 的敏感性及其机制研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2020, 22(4): 42-47.
- [7] CAI J, SUN H, ZHENG B, *et al.* Curcumin attenuates lncRNA H19-induced epithelial-mesenchymal transition in tamoxifen-resistant breast cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 13.
- [8] SHEN J, LI M. MicroRNA-744 inhibits cellular proliferation and invasion of colorectal cancer by directly targeting oncogene Notch1[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(9): 1401-1409.
- [9] CHENG J W, DUAN L X, YU Y, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells promote prostate cancer cell stemness via cell-cell contact to activate the Jagged1/Notch1 pathway[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 87.
- [10] ALAFATE W, XU D, WU W, *et al.* Loss of PLK2 induces acquired resistance to temozolomide in GBM via activation of notch signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 239.
- [11] 林祺, 刘世雄, 李欣, 等. 原苏木素 A 通过调控 Notch1 信号通路增加前列腺癌细胞的放疗敏感性[J]. *中国药师*, 2020, 23(5): 834-838, 949.
- [12] 刘冰洁, 李小平, 赵丽君, 等. 子宫内内膜癌耐醋酸甲羟孕酮细胞株的建立[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2014, 15(4): 341-344.
- [13] FEI W, KIJIMA D, HASHIMOTO M, *et al.* A functional role of LEFTY during progesterone therapy for endometrial carcinoma[J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1): 56.
- [14] XU Z, TIAN Y, FU J, *et al.* Efficacy and prognosis of fertility-preserved hysteroscopic surgery combined with progesterone in the treatment of complex endometrial hyperplasia and early en-

- ometrial carcinoma[J]. J Buon, 2020,25(3):1525-1533.
- [15] KONG X, LI M, SHAO K, *et al.* Progesterone induces cell apoptosis via the CACNA2D3/Ca<sup>2+</sup>/p38 MAPK pathway in endometrial cancer[J]. Oncol Rep, 2020,43(1):121-132.
- [16] WANG X, LI Y, WAN L, *et al.* Downregulation of PDCD4 induced by progesterone is mediated by the PI3K/AKT signaling pathway in human endometrial cancer cells[J]. Oncol Rep, 2019,42(2):849-856.
- [17] LI W, WANG S, QIU C, *et al.* Comprehensive bioinformatics analysis of acquired progesterone resistance in endometrial cancer cell line[J]. J Transl Med, 2019,17(1):58.
- [18] 韩铁岭, 石燕霞, 安彩红, 等. 姜黄素抑制氧化应激减轻单侧输尿管梗阻大鼠肾脏间质纤维化[J]. 黑龙江农业科学, 2019(4):90-94.
- [19] 张嘉维, 郑亚玲, 罗燕, 等. 姜黄素调控 TREM2-TLR4 对脂多糖诱导的小胶质细胞炎症因子表达的影响[J]. 中国临床神经科学, 2019,27(4):386-394.
- [20] 刘瑾, 沈婷婷, 蒋洁莹, 等. 姜黄素类似物对糖尿病肾病小鼠肾纤维化的影响及机制探讨[J]. 世界中医药, 2020,15(4):559-562.
- [21] MAO X, ZHANG X, ZHENG X, *et al.* Curcumin suppresses LGR5(+) colorectal cancer stem cells by inducing autophagy and via repressing TFAP2A-mediated ECM pathway[J]. J Nat Med, 2021,75(3):590-601.
- [22] 牛树荣, 孙剑经, 任海玉, 等. 姜黄素通过抑制 Notch1 信号通路逆转人食管癌 Eca-109/VCR 细胞对长春新碱的耐药性[J]. 肿瘤, 2018,38(6):526-534.
- [23] 葛雪苹, 洪亚婷, 李亚丽, 等. 姜黄素通过抑制 Notch1 信号通路增强多发性骨髓瘤对硼替佐米的化疗敏感性[J]. 中国实验血液学杂志, 2019,27(2):464-471.
- [24] ZHANG S, CUI Z. MicroRNA-34b-5p inhibits proliferation, stemness, migration and invasion of retinoblastoma cells via Notch signaling[J]. Exp Ther Med, 2021,21(3):255.
- [25] MIAO Z F, XU H, XU H M, *et al.* DLL4 overexpression increases gastric cancer stem/progenitor cell self-renewal ability and correlates with poor clinical outcome via Notch-1 signaling pathway activation[J]. Cancer Med, 2017,6(1):245-257.
- [26] CHEN Z, YAN X, LI K, *et al.* Stromal fibroblast-derived MFAP5 promotes the invasion and migration of breast cancer cells via Notch1/slug signaling[J]. Clin Transl Oncol, 2020,22(4):522-531.
- [27] GUO H, FENG Y, YU H, *et al.* A novel lncRNA, loc107985872, promotes lung adenocarcinoma progression via the notch1 signaling pathway with exposure to traffic-originated PM2.5 organic extract[J]. Environ Pollut, 2020,266(Pt 1):115-307.
- [28] BRAUNE E B, LENDAHL U. Notch-a goldilocks signaling pathway in disease and cancer therapy[J]. Discov Med, 2016,21(115):189-196.
- [29] MOSALAM E M, ZIDAN A A, MEHANNA E T, *et al.* Thymoquinone and pentoxifylline enhance the chemotherapeutic effect of cisplatin by targeting Notch signaling pathway in mice[J]. Life Sci, 2020,244:117-299.

(收稿日期:2021-03-26;修回日期:2021-12-15;编辑:张翰林)