

姜黄素抑制口腔鳞状细胞癌（CAL-27）细胞侵袭与迁移的机制 及其潜在临床价值

邓 轩, 李 浩

南华大学附属第二医院 湖南衡阳

【摘要】目的 姜黄素对肿瘤细胞增殖和迁移的抑制作用已引起广泛关注;然而, 其具体作用靶点和潜在机制尚不清楚。**方法** 本研究采用 Western blot 分析和细胞免疫荧光染色评估蛋白表达。通过 CCK-8 实验、伤口愈合实验和 transwell 实验评估细胞增殖、迁移和侵袭能力。此外, Western blot 分析用于检测与细胞增殖和迁移相关的蛋白质的变化。**结果** 姜黄素可以抑制 CAL-27 细胞的增殖和迁移, 同时增加其自噬水平。此外, 姜黄素降低了这些细胞中 PD-L1 的蛋白表达。使用 siRNA 靶向 PD-L1 (siPD-L1) 也上调了自噬相关蛋白的表达。值得注意的是, 姜黄素和 siPD-L1 联合治疗比单独治疗有更明显的效果。**结论** 本研究揭示姜黄素可能通过降低 PD-L1 表达水平抑制 CAL-27 细胞的增殖和迁移, 从而促进细胞自噬。

【关键词】 姜黄素; 肿瘤细胞; 自噬

【基金项目】 湖南省卫生健康委科研课题 (D202308028442): 姜黄素通过 MAPK 信号通路调控舌鳞癌细胞 PD-L1 表达的研究; 湖南省普通本科高校教学改革研究项目 (202401000805): 新医科”背景下以岗位胜任力为导向的 BOPPPS 教学模式在《口腔修复学》教学中的应用

【收稿日期】 2025 年 11 月 7 日

【出刊日期】 2025 年 12 月 22 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20250597

Curcumin inhibits the proliferation, migration and invasion of Cal-27 tumor cells by down regulating PD-L1 and inducing autophagy

Xuan Deng, Hao Li

The Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang, Hunan

【Abstract】Objective the inhibitory effect of curcumin on the proliferation and migration of tumor cells has attracted extensive attention; However, its specific targets and potential mechanisms are still unclear. **Methods** Western blot analysis and cellular immunofluorescence staining were used to evaluate the protein expression. Cell proliferation, migration and invasion were evaluated by CCK-8 assay, wound healing assay and Transwell assay. In addition, Western blot analysis was used to detect the changes of proteins related to cell proliferation and migration. **Results** Curcumin could inhibit the proliferation and migration of Cal-27 cells, and increase the level of autophagy. In addition, curcumin reduced the protein expression of PD-L1 in these cells. SiRNA targeting PD-L1 (sipd-l1) also upregulated the expression of autophagy related proteins. It is worth noting that curcumin combined with sipd-l1 has more obvious effect than single treatment. **Conclusion** curcumin may inhibit the proliferation and migration of Cal-27 cells by reducing the expression of PD-L1, thereby promoting autophagy.

【Keywords】 Curcumin; Tumor cells; Autophagy

1 介绍

口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma,

OSCC) 是头颈部常见的恶性肿瘤, 具有高复发率及较差的长期生存率。尽管免疫检查点抑制剂 (ICIS) 已用

作者简介: 邓轩 (1985-) 男, 湖北荆州人, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 舌癌的预防及转移机制。

于部分晚期 OSCC 患者,但客观应答率仅为 13%-20%,提示现有临床治疗手段仍无法满足患者的需求。PD-L1 在 OSCC 组织中普遍高表达,并与肿瘤侵袭、淋巴结转移及预后不良密切相关。因此,寻找能够调控 PD-L1 表达、改善免疫微环境的安全候选药物,是当前 OSCC 转化研究的重要方向。

姜黄素是一种来源于姜科植物的天然化合物,具有良好的临床安全性和口服耐受性,特别是其抗癌潜力^[1,2]而引起了人们的极大关注。在过去的几十年里,科学证据已经证明姜黄素具有一系列的抗癌活性,包括抑制肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭以及肿瘤血管生成;诱导肿瘤细胞凋亡和自噬;以及化学敏感性的增强^[3]。虽然姜黄素在抑制增殖和迁移方面的抗肿瘤能力已经得到了广泛的验证,但还需要进一步的研究来阐明其特定的分子靶点和作用机制。

研究表明,姜黄素可通过调节肿瘤免疫微环境并增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应,从而提高 PD-1/PD-L1 阻断治疗的疗效^[22]。此外,近期研究发现姜黄素能够下调肿瘤细胞中 PD-L1 的表达,进而抑制肿瘤免疫逃逸^[23]。然而,姜黄素介导的抑制 PD-L1 蛋白表达对肿瘤细胞增殖和迁移的影响及其潜在机制尚不清楚其机制尚不明确。且其降低 PD-1 表达的下游机制及对 CAL-27 细胞增殖和迁移能力的影响也尚未阐明。基于以上背景,本研究以 CAL-27 细胞为模型,探讨姜黄素调控 PD-L1 与自噬通路的作用机制,并分析其对 OSCC 生物学行为的影响,以期为其在 OSCC 中的临床转化应用提供理论依据。

2 方法

2.1 细胞培养

选用人正常口腔上皮细胞 (NOK) 及 OSCC 细胞系 (CAL-27、SCC-15 和 CTSC-3) 进行研究。这些细胞在 DMEM (C11965500BT, Gibco, USA) 中培养,添加 10%胎牛血清 (FBS, sc-364162, 圣克鲁斯, USA)。细胞在含 5%二氧化碳的湿化气氛中 37°C 保存。

2.2 细胞活力测定

将 CAL-27 肿瘤细胞以每孔 10^4 细胞的密度接种于 96 孔板中,用 $10\mu\text{M}$ 姜黄素处理 24、48、72 或 96 小时。处理期结束时,每孔中加入 $10\mu\text{L}$ WST-8 (Beyotime, Haimen, China), 37°C 孵育 3 小时。然后通过酶标仪在 450 nm 处测量吸光度值。

2.3 siRNA 转染

根据制造商的说明,通过 Lipofectamine 3000 (Invitrogen, L3000015) 进行 siRNA 转染。将细胞接

种于六孔板中,血清饥饿 4-8 小时。随后将 Lipofectamine 3000 试剂和 siRNA 按 3:1 的比例混合加入培养基中。孵育 24 小时后,更换培养基。

2.4 Western blot 分析

细胞在 RIPA 缓冲液中裂解 (sc-364, 162; 圣克鲁斯, USA), 含 1%蛋白酶抑制剂 (HY-B0496; MCE, USA)。总蛋白用 10%SDS-PAGE 凝胶在 80 V 下分离 30 分钟,然后在 120 V 上分离 35 分钟,以 200 mA 恒流转移到 PVDF 膜 (Millipore, USA) 上 120 分钟。PVDF 膜在室温下用 5%脱脂牛奶封闭 1 小时。阻断后,膜被用一抗在 4°C 下孵育过夜,然后用 TBST 洗涤三次,每次 5 分钟。然后将膜与适当的二抗在室温下孵育 2 小时,然后再用 TBST 洗涤 3 次,每次 5 分钟。蛋白质条带通过 ECL 底物 (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, USA) 可视化。通过 ImageJ (版本 4.0.3) 对 Western blot 条带进行灰度分析。所用抗体包括 PD-L1 抗体 (Proteintech, 28076-1-AP)、PCNA 抗体 (Proteintech, 10205-2-AP)、Ki67 (Proteintech, 27309-1-AP), MCM2 (Proteintech, 10513-1-AP), P62 (Proteintech, 18420-1-AP), LC3 (Proteintech, 14600-1-AP) 和 α -微管蛋白 (Proteintech, 11224-1-AP)。

2.5 免疫荧光染色

处理后的 CAL-27 细胞样品用 4%多聚甲醛固定 15 分钟,用 0.1% Triton X-100 渗透 15 分钟。随后将样品用 10%FBS 阻断 1 小时。阻断后,将样品与一抗在 4°C 下孵育过夜,然后与二抗在黑暗中孵育 1 小时。细胞核用 DAPI 染色 15 分钟。染色后,通过荧光显微镜检查样品。所用抗体包括针对 P62 (Proteintech, 18420-1-AP) 和 LC3 (Proteintech, 14600-1-AP) 抗体的抗体。

2.6 Transwell 试验

将处理后的 CAL-27 细胞悬浮在无血清 DMEM 中,使终浓度为 2×10^5 个细胞/mL。Transwell 室用 0.1 mL Matrigel (Becton Dickinson, MA) 在 37°C 下预涂 1 小时。然后将细胞悬液加入上腔,而下腔则含有添加 10% FBS 的培养基。37°C 孵育 24 小时后,将 Transwell 插入体底部浸入 100%甲醇中固定,并用 0.1%结晶紫染色。显微镜下定量侵袭细胞的数量。每孔选取 5 个随机场进行分析。

2.7 伤口愈合试验

首先,将 CAL-27 细胞以每孔 4×10^5 细胞的密度接种到 6 孔板中,并用姜黄素处理。通过白色移液管尖端在细胞单层上形成划痕,然后用磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 冲洗四次。孵育 24 小时后,每孔选择 5 个

随机场进行分析。迁移率通过以下公式计算： $(0 \text{ 小时创面宽度} - 24 \text{ 小时创面宽度}) / 0 \text{ 小时创面宽度} \times 100\%$ 。

2.8 统计分析

所有以均数 \pm SDs 表示的数据均通过 Prism (version 10.0.5) 软件进行分析。两组数据的差异通过非配对 t 检验进行验证。为了证明多组之间的差异, 我们采用了带有多个比较检验的单因素方差分析 (ANOVA)。p 值小于 0.05 被认为表示所有实验数据具有统计学意义。

3 结果

3.1 PD-L1 蛋白在不同肿瘤细胞中的表达水平

为了选择最适合我们实验的模型肿瘤细胞, 首先通过 Western blot 和免疫荧光法检测不同肿瘤细胞系 (NOK、CAL-27、SCC-15 和 CTSC-3) 中 PD-L1 的蛋白表达水平。如图 1 所示, Western blot 分析显示, PD-L1 蛋白在 CAL-27 细胞中的表达明显高于其他细胞类型 (图 1A)。免疫荧光结果显示, CAL-27 细胞的荧光最强 (图 1B)。在以上结果的基础上, 我们选择 CAL-27 细胞进行后续研究。同时也提示 CAL-27 可作为模拟临床高 PD-L1 表达特征的可靠模型。

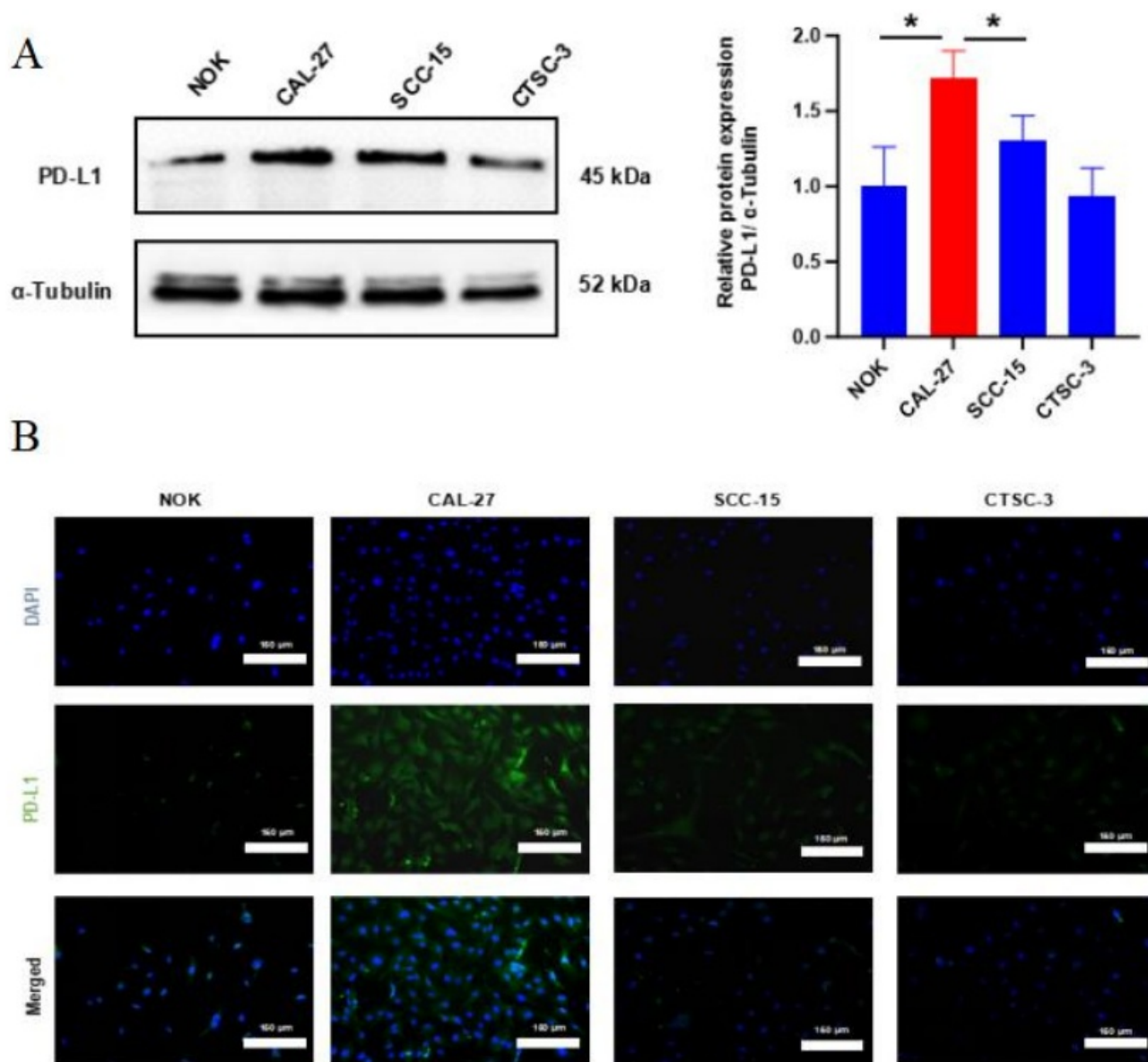


图 1 PD-L1 蛋白在不同细胞系中的表达水平

a 和 b, Western blot 和免疫荧光技术显示 PD-L1 蛋白在不同细胞系中的表达。结果以平均值 \pm SD 表示。* $P < 0.05$, $n = 3$ 。

3.2 姜黄素抑制 CAL-27 肿瘤细胞增殖

为了阐明姜黄素对 CAL-27 肿瘤细胞活力和增殖的影响,我们使用了 CCK-8、Western blotting 和免疫荧光技术。如图 2 所示,我们用 10 μ M 姜黄素处理 CAL-27 肿瘤细胞 24、48、72 和 96 小时。CCK-8 结果显示,姜黄素显著抑制肿瘤细胞活力,且随着给药时间的延长,姜黄素对肿瘤细胞活力的抑制作用逐渐减弱。96 小时抑制作用最明显,24 小时抑制作用最弱(图 2A)。

因此,在后续实验中,我们用 10 μ M 姜黄素治疗 CAL-27 肿瘤细胞 24 小时。Western blotting 结果显示, MCM2 和 Ki67 的表达水平明显低于对照组,表明姜黄素抑制 CAL-27 肿瘤细胞的增殖(图 2B)。此外,免疫荧光分析显示,姜黄素处理 CAL-27 肿瘤细胞 96 小时后,ROS 的荧光强度显著降低(图 2C)。提示其可能通过调控免疫检查点分子发挥抗肿瘤效应。

3.3 姜黄素通过激活自噬抑制 CAL-27 肿瘤细胞增殖

我们推测姜黄素可能通过影响自噬来降低肿瘤细胞活力和增殖。为了验证我们的假设,我们进行了一系列实验。如图 3 所示,我们用自噬抑制剂 3-MA (10 mM) 处理 CAL-27 肿瘤细胞 12 小时,然后用

10 μ M 姜黄素处理 24 小时。与对照组相比,姜黄素显著促进 LC3 蛋白表达,抑制 P62 蛋白表达(图 3A)。此外,免疫荧光结果显示,姜黄素组与对照组相比,LC3 蛋白的荧光强度增加,P62 蛋白的荧光强度降低(图 3B)。此外,自噬抑制剂 3-MA 使用后,与姜黄素组相比,LC3 蛋白表达水平降低,P62 蛋白表达水平升高(图 3A)。提示自噬-PD-L1 轴在 OSCC 临床进展中具有协同作用。

3.4 姜黄素通过 PD-L1/自噬轴抑制 CAL-27 肿瘤细胞增殖

接下来,我们研究了 PD-L1/自噬轴对 CAL-27 肿瘤细胞增殖的影响。如图 4 所示,当细胞暴露于姜黄素和 3-MA 时,与单独姜黄素处理的细胞相比,PD-L1 的蛋白表达水平显著升高(图 4A)。此外,我们转染 siRNA 特异性敲低 PD-L1,并通过 Western blotting 验证结果(图 4B)。免疫荧光结果显示,与姜黄素联合治疗和 PD-L1 敲低组相比,PD-L1 敲低组 LC3 蛋白荧光强度增加,P62 蛋白荧光强度降低,表明联合治疗加重了这些作用(图 4C)。我们发现,在 PD-L1 敲除和姜黄素处理后,蛋白质 MCM2 和 Ki67 的表达水平明显低于 siPD-L1 组(图 4D)。提示单纯抑制 PD-L1 可能不足以恢复免疫监视,联合自噬调控可能更有效。

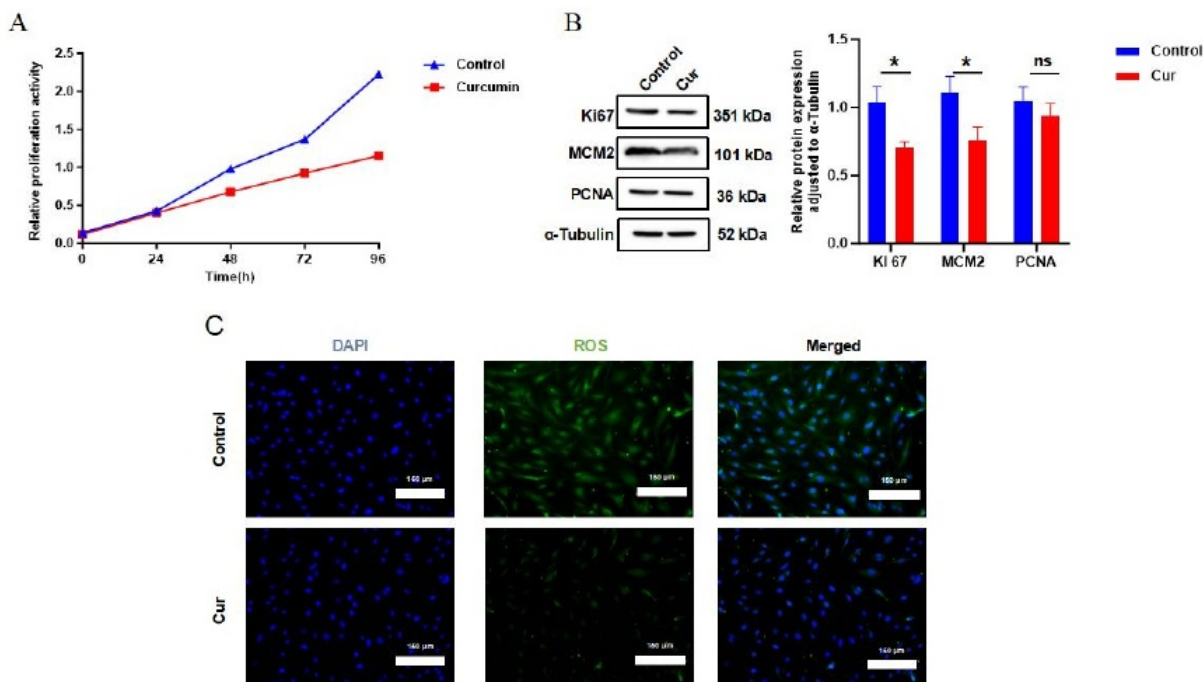


图 2 姜黄素抑制 CAL-27 肿瘤细胞增殖

姜黄素治疗 CAL-27 肿瘤细胞。CCK-8 法检测细胞增殖活性 (A), Western blotting 法检测 MCM2、Ki67 和 PCNA 蛋白水平 (B), 免疫荧光法检测 ROS 荧光强度变化 (C), 结果以平均值 \pm SD 表示。* $P < 0.05$, $n = 3$ 。

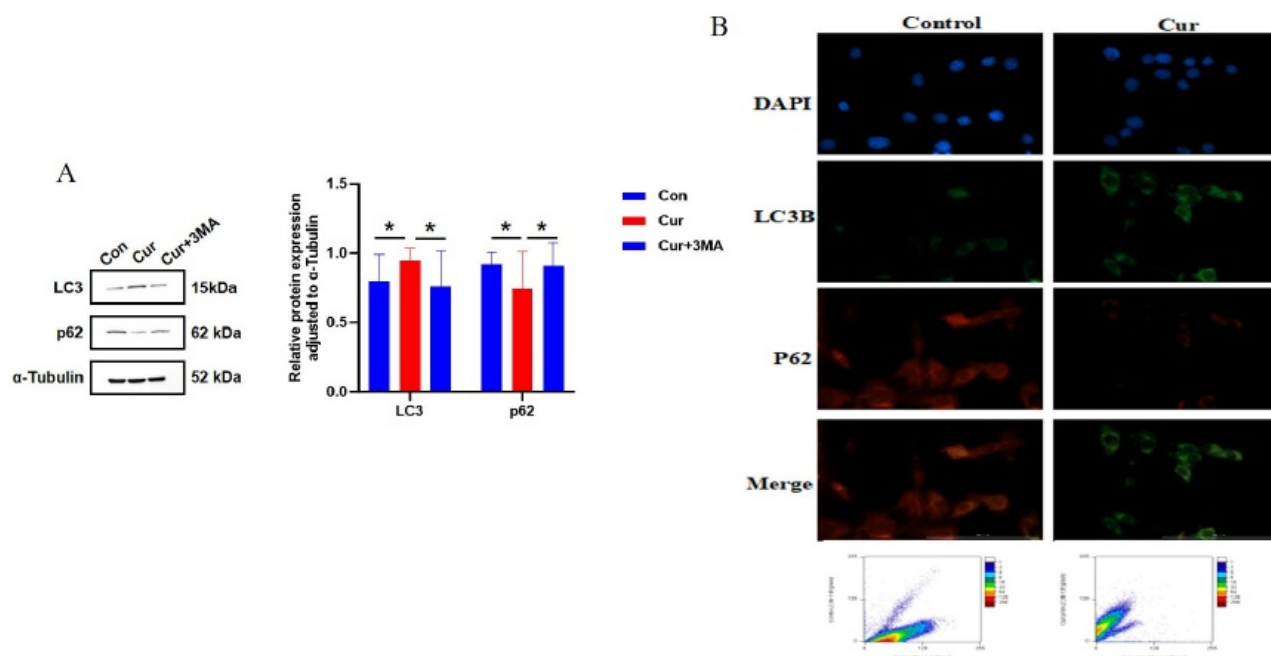


图3 姜黄素激活 CAL-27 肿瘤细胞的自噬

用 3-MA 和姜黄素处理 CAL-27 肿瘤细胞, Western blotting 检测 LC3 和 P62 蛋白水平 (A), 免疫荧光法检测 LC3 和 P62 蛋白荧光强度变化 (B), 结果以平均值 \pm SD 表示。* $P < 0.05$, $n = 3$ 。

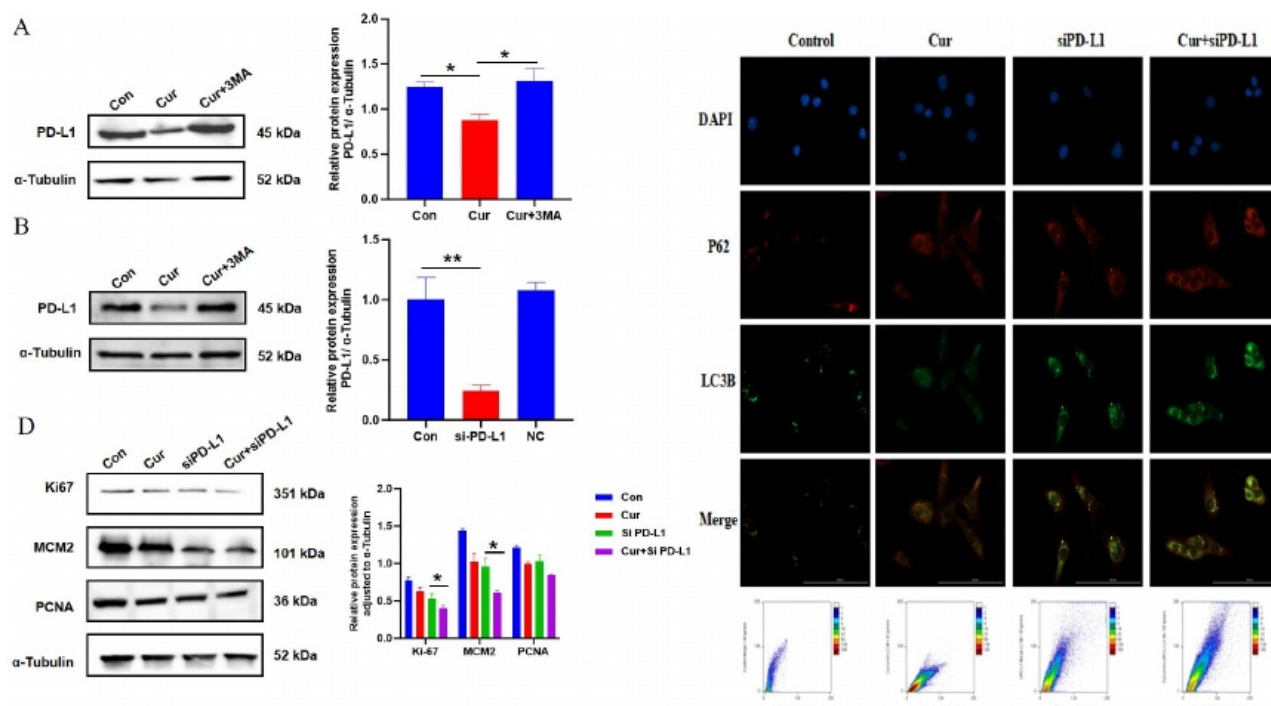


图4 姜黄素通过 PD-L1/自噬抑制 CAL-27 肿瘤细胞增殖

3-MA 和姜黄素处理 CAL-27 肿瘤细胞, 通过 Western blotting 检测 PD-L1 蛋白水平 (A)。Western blotting 显示, PD-L1 被敲低后, PD-L1 的表达水平发生了变化 (B)。免疫荧光法检测 LC3 和 P62 蛋白荧光强度的变化 (C)。Western blotting 检测 MCM2、Ki67 和 PCNA 蛋白水平 (D)。结果以平均值 \pm SD 表示。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, $n = 3$ 。

3.5 姜黄素抑制 CAL-27 肿瘤细胞的侵袭和迁移

最后, 为了研究姜黄素在 CAL-27 肿瘤细胞中的生物学作用, 我们进行了划痕和侵袭实验。如图 5 所示, transwell 实验结果显示姜黄素抑制细胞侵袭, 特异性敲低 PD-L1 进一步显著抑制细胞侵袭 (图 5A, B)。与对照组相比, 姜黄素降低了细胞迁移速率。

姜黄素联合特异性敲低 PD-L1 进一步显著抑制细胞迁移 (图 5C)。这一协同效应与临床观察一致: OSCC 患者中 PD-L1 高表达与淋巴结转移显著相关 ($p < 0.01$), 而 TNM 分期晚期患者肿瘤组织自噬活性亦显著增强, 提示靶向 PD-L1-自噬轴可能特别有益于高转移风险患者。

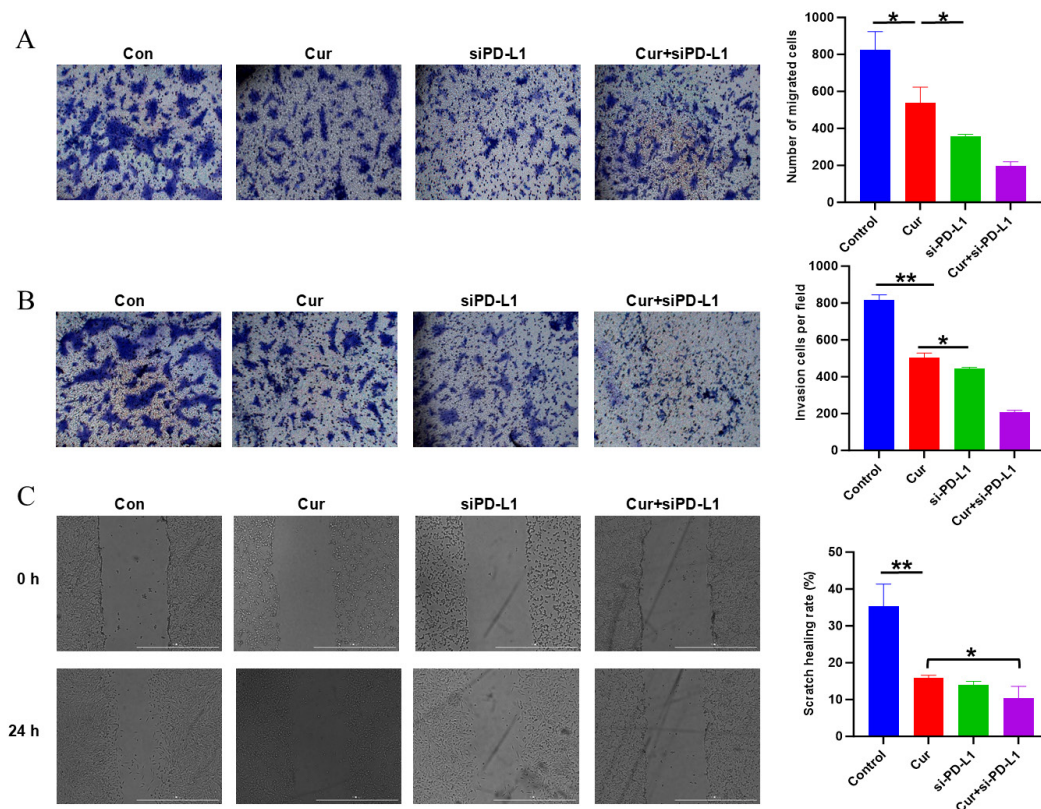


图 5 姜黄素抑制 CAL-27 肿瘤细胞的侵袭和迁移

用姜黄素处理 CAL-27 肿瘤细胞并转染 siRNA 特异性敲低 PD-L1。采用 Transwell 法检测细胞侵袭 (A, B), 采用伤口愈合法检测细胞迁移 (C), 结果以平均值 \pm SD 表示。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, $n = 3$ 。

4 讨论

肿瘤细胞的增殖与迁移能力直接影响 OSCC 的进展和预后, 因此明确其分子调控机制具有重要意义。姜黄素是一种从姜黄中提取的天然化合物, 具有多种药理活性, 并因其抑制各种癌症类型的肿瘤生长和迁移的能力而被广泛研究^[1,2], 然而, 姜黄素抑制肿瘤细胞增殖和迁移能力的具体靶点和机制仍有待充分阐明。研究姜黄素在不同肿瘤中的确切作用机制, 结合现有的治疗方法来提高治疗效果, 对于旨在提高治疗特异性和有效性的个性化癌症治疗具有重要的前景。因此, 我们探讨了姜黄素和 PD-L1 对 CAL-27 细胞增殖和迁移能力的影响及其具体机制。

既往研究已证实, PD-L1 的异常上调在 OSCC 中具有明确的临床意义。高表达 PD-L1 的患者通常表现出更强的肿瘤侵袭性、更高的淋巴结转移率以及更差的总体生存率与无病生存率。此外, PD-L1 水平与肿瘤免疫逃逸能力密切相关, 被视为 OSCC 中重要的预后指标和潜在治疗靶点。本研究首先验证了 PD-L1 在多种口腔肿瘤细胞系中的高表达, 并进一步确认 CAL-27 细胞的 PD-L1 水平最高, 为后续机制研究提供了合适的模型基础。

Western blotting 结果进一步验证了 PD-L1 在多种口腔肿瘤细胞系中的差异性高表达, 其中 CAL-27 表达最高, 因此被用于后续机制研究。因此, 本研究

选用临床常用的 OSCC 细胞模型 CAL-27 进行机制探讨^[28]。此外, 我们观察到姜黄素对 CAL-27 细胞增殖的显著抑制。既往研究表明, 姜黄素在多种肿瘤模型中可通过调节自噬相关信号改善恶性表型, 这与本研究观察一致^[29,30]。我们的研究结果还表明, 姜黄素处理可以影响 LC3B 和 p62 等自噬相关蛋白的表达, 从而提高 CAL-27 细胞的自噬活性。此外, 姜黄素处理导致 CAL-27 细胞中 PD-L1 表达水平降低。既往研究表明姜黄素可以抑制 PD-L1 的表达, 从而抑制肿瘤的发展^{23, 31, 32}。已有研究提示 PD-L1 与自噬调控存在功能关联, 本研究的 siPD-L1 实验亦支持这一趋势³³。因此, 我们研究了 CAL-27 细胞中 PD-L1 蛋白与自噬之间的关系, 并观察到 siRNA 介导的 PD-L1 敲低会增加自噬活性, 同时下调与肿瘤细胞增殖和迁移相关的蛋白。从而导致细胞增殖和迁移受到抑制。值得注意的是, siPD-L1 和姜黄素联合治疗对肿瘤细胞增殖和迁移的抑制作用明显大于单独治疗。这些发现表明, 与单一治疗方案相比, 联合使用姜黄素和 PD-L1 抑制剂可能是口腔鳞状细胞癌的一种更好的治疗方法。值得注意的是, 姜黄素在体内口服后的血药浓度远低于体外实验常用剂量, 但通过纳米载药系统、脂质体制剂或局部递送, 可使其在肿瘤局部组织达到更具生物活性的浓度, 从而提高临床可转化性。

在临床层面, 多项早期临床试验已对姜黄素的安全性、生物利用度及其对实体瘤患者的潜在抗肿瘤效应进行了探索。例如, II 期临床试验显示, 姜黄素在口服高剂量情况下耐受性良好, 可改善癌症相关炎症指标及部分患者的肿瘤负荷; 另一项针对口腔癌患者的研究显示, 局部含服姜黄素制剂可降低癌前病变的炎症细胞因子水平。尽管证据仍有限, 这些试验为姜黄素在 OSCC 的临床探索提供了初步可行性。

在 OSCC 的综合治疗背景下, 免疫检查点抑制剂虽然已进入临床应用, 但仍存在应答率有限、继发耐药常见等问题。PD-1/PD-L1 抑制剂在 OSCC 患者中的客观缓解率通常不足 20–25%, 且免疫微环境“冷肿瘤”特征显著。因此, 能够改善肿瘤免疫状态、降低免疫抑制分子的辅助药物尤为重要。本研究揭示姜黄素能够下调 PD-L1 并调节自噬信号, 为其作为免疫治疗辅助药物提供了可信的机制基础, 尤其可能在提高免疫治疗敏感性、延缓耐药方面发挥价值。

综合本研究结果, 姜黄素通过抑制 PD-L1、增强自噬活性并削弱肿瘤细胞迁移与侵袭能力, 展现出其在 OSCC 治疗中的临床转化潜力。其安全性高、来源

稳定、成本低廉, 适合作为长期维持治疗的补充手段, 也适合与免疫检查点抑制剂联合应用, 用于改善免疫微环境或增强 ICD 效应。基于本研究提出的 PD-L1/自噬调控作用, 姜黄素在 OSCC 临床中可能用于三类场景: ①免疫治疗辅助提高应答率; ②术后或放疗后维持治疗; ③口腔局部给药以改善癌前病变或术后局部炎症。然而, 仍需指出本研究的局限性: 实验主要基于体外细胞模型, 缺乏动物水平的证据; 姜黄素体内药代动力学有限, 尚需更多药物递送方式与剂量研究; 此外, 本研究未涉及其对肿瘤微环境中免疫细胞组分的影响, 未来应通过动物模型与类器官系统进一步验证其机制完整性。

综上, 姜黄素调控 PD-L1/自噬信号并抑制 OSCC 细胞恶性表型的作用机制, 为其在口腔癌免疫调节及综合治疗中的应用提供了坚实基础, 也为后续临床前研究和联合免疫治疗策略的开发提供了新的方向。

参考文献

- [1] Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and Cancer. *Nutrients*. Oct 2019;11(10).
- [2] Weng W, Goel A. Curcumin and colorectal cancer: An update and current perspective on this natural medicine. *Semin Cancer Biol*. May 2022;80:73-86.
- [3] Tomeh MA, Hadianamrei R, Zhao X. A Review of Curcumin and Its Derivatives as Anticancer Agents. *Int J Mol Sci*. Feb 27 2019;20(5).
- [4] Vallee A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallee JN. Opposite Interplay Between the Canonical WNT/beta-Catenin Pathway and PPAR Gamma: A Potential Therapeutic Target in Gliomas. *Neurosci Bull*. Jun 2018;34(3):573-588.
- [5] Ghasemi F, Shafiee M, Banikazemi Z, et al. Curcumin inhibits NF-kB and Wnt/beta-catenin pathways in cervical cancer cells. *Pathol Res Pract*. Oct 2019;215(10):152556.
- [6] Wu MF, Huang YH, Chiu LY, Cherng SH, Sheu GT, Yang TY. Curcumin Induces Apoptosis of Chemoresistant Lung Cancer Cells via ROS-Regulated p38 MAPK Phosphorylation. *Int J Mol Sci*. Jul 26 2022;23(15).
- [7] Zhang MJ, Shi M, Yu Y, Wang H, Ou R, Ge RS. CP41, a novel curcumin analogue, induces apoptosis in endometrial cancer cells by activating the H3F3A/ proteasome-MAPK signaling pathway and enhancing oxidative stress. *Life Sci*. Feb 1 2024;338:122406.

- [8] Chien MH, Shih PC, Ding YF, et al. Curcumin analog, GO-Y078, induces HO-1 transactivation-mediated apoptotic cell death of oral cancer cells by triggering MAPK pathways and AP-1 DNA-binding activity. *Expert Opin Ther Targets*. Apr 2022;26(4):375-388.
- [9] He Q, Liu C, Wang X, et al. Exploring the mechanism of curcumin in the treatment of colon cancer based on network pharmacology and molecular docking. *Front Pharmacol*. 2023;14:1102581.
- [10] Meena R, Kumar S, Kumar R, Gaharwar US, Rajamani P. PLGA-CTAB curcumin nanoparticles: Fabrication, characterization and molecular basis of anticancer activity in triple negative breast cancer cell lines (MDA-MB-231 cells). *Biomed Pharmacother*. Oct 2017;94:944-954.
- [11] Li W, Sun L, Lei J, Wu Z, Ma Q, Wang Z. Curcumin inhibits pancreatic cancer cell invasion and EMT by interfering with tumor-stromal crosstalk under hypoxic conditions via the IL-6/ERK/NF-kappaB axis. *Oncol Rep*. Jul 2020;44(1):382-392.
- [12] Li M, Guo T, Lin J, et al. Curcumin inhibits the invasion and metastasis of triple negative breast cancer via Hedgehog/Gli1 signaling pathway. *J Ethnopharmacol*. Jan 30 2022;283:114689.
- [13] Bulboaca AE, Porfire A, Bolboaca SD, et al. Protective Effects of Liposomal Curcumin on Oxidative Stress/Antioxidant Imbalance, Metalloproteinases 2 and -9, Histological Changes and Renal Function in Experimental Nephrotoxicity Induced by Gentamicin. *Antioxidants* (Basel). Feb 22 2021;10(2).
- [14] SoukhakLari R, Moezi L, Pirsalami F, Moosavi M. The Effect of BSA-Based Curcumin Nanoparticles on Memory and Hippocampal MMP-2, MMP-9, and MAPKs in Adult Mice. *J Mol Neurosci*. Jul 2018;65(3):319-326.
- [15] Cha JH, Chan LC, Li CW, Hsu JL, Hung MC. Mechanisms Controlling PD-L1 Expression in Cancer. *Mol Cell*. Nov 7 2019;76(3):359-370.
- [16] Yi M, Zheng X, Niu M, Zhu S, Ge H, Wu K. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Mol Cancer*. Jan 21 2022;21(1):28.
- [17] Gou Q, Dong C, Xu H, et al. PD-L1 degradation pathway and immunotherapy for cancer. *Cell Death Dis*. Nov 6 2020;11(11):955.
- [18] Zhang M, Wang L, Liu W, et al. Targeting Inhibition of Accumulation and Function of Myeloid-Derived Suppressor Cells by Artemisinin via PI3K/AKT, mTOR, and MAPK Pathways Enhances Anti-PD-L1 Immunotherapy in Melanoma and Liver Tumors. *J Immunol Res*. 2022;2022:2253436.
- [19] Tang X, Yang J, Shi A, et al. CD155 Cooperates with PD-1/PD-L1 to Promote Proliferation of Esophageal Squamous Cancer Cells via PI3K/Akt and MAPK Signaling Pathways. *Cancers* (Basel). Nov 15 2022;14(22).
- [20] Messeha SS, Zarmouh NO, Soliman KFA. Polyphenols Modulating Effects of PD-L1/PD-1 Checkpoint and EMT-Mediated PD-L1 Overexpression in Breast Cancer. *Nutrients*. May 19 2021;13(5).
- [21] Shen M, Xu Z, Xu W, et al. Inhibition of ATM reverses EMT and decreases metastatic potential of cisplatin-resistant lung cancer cells through JAK/STAT3/PD-L1 pathway. *J Exp Clin Cancer Res*. Apr 8 2019;38(1):149.
- [22] Hayakawa T, Yaguchi T, Kawakami Y. Enhanced anti-tumor effects of the PD-1 blockade combined with a highly absorptive form of curcumin targeting STAT3. *Cancer Sci*. Dec 2020;111(12):4326-4335.
- [23] Yang YSH, Li ZL, Shih YJ, et al. Herbal Medicines Attenuate PD-L1 Expression to Induce Anti-Proliferation in Obesity-Related Cancers. *Nutrients*. Dec 5 2019;11(12).
- [24] Zanutelli MR, Zhang J, Reinhart-King CA. Mechanoresponsive metabolism in cancer cell migration and metastasis. *Cell Metab*. Jul 6 2021;33(7):1307-1321.
- [25] Ou D, Wu Y, Zhang J, et al. miR-340-5p affects oral squamous cell carcinoma (OSCC) cells proliferation and invasion by targeting endoplasmic reticulum stress proteins. *Eur J Pharmacol*. Apr 5 2022;920:174820.
- [26] Wang F, Zhang H, Cheng Z. EPHA2 Promotes the Invasion and Migration of Human Tongue Squamous Cell Carcinoma Cal-27 Cells by Enhancing AKT/mTOR Signaling Pathway. *Biomed Res Int*. 2021;2021:4219690.
- [27] Huang B, Wu C, Hu Y, et al. Osmanthus-Loaded PVP/PVA Hydrogel Inhibits the Proliferation and Migration of Oral Squamous Cell Carcinoma Cells CAL-27. *Polymers* (Basel). Dec 9 2022;14(24).
- [28] Tchegnitegni B T, Ahmed T, Ngouafong F T, et al. Echinocystic Acid Bidesmoside Saponins from

- Microglossa afzelii O. Hoffm and Their Cytotoxic Activity against the CAL-27 Oral Squamous Carcinoma Cell Line. *Metabolites*. 2022;12(11):1018.
- [29] Brockmueller A, Ruiz de Porras V, Shakibaei M. Curcumin and its anti-colorectal cancer potential: From mechanisms of action to autophagy. *Phytother Res*. May 32024.
- [30] Kong D, Zhang Z, Chen L, et al. Curcumin blunts epithelial-mesenchymal transition of hepatocytes to alleviate hepatic fibrosis through regulating oxidative stress and autophagy. *Redox Biol*. Sep 2020;36:101600.
- [31] Guo L, Li H, Fan T, Ma Y, Wang L. Synergistic efficacy of curcumin and anti-programmed cell death-1 in hepatocellular carcinoma. *Life Sci*. Aug 15 2021;279: 119359.
- [32] Xu L, Zhang Y, Tian K, et al. Apigenin suppresses PD-L1 expression in melanoma and host dendritic cells to elicit synergistic therapeutic effects. *J Exp Clin Cancer Res*. Oct 29 2018;37(1):261.
- [33] Liang J, Wang L, Wang C, et al. Verteporfin Inhibits PD-L1 through Autophagy and the STAT1-IRF1-TRIM28 Signaling Axis, Exerting Antitumor Efficacy. *Cancer Immunol Res*. Jul 2020;8(7):952-965.
- 版权声明:** ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**OPEN ACCESS**