

姜黄素调控AKT/MPT轴抗肝细胞癌的研究进展

魏少一¹, 张雪梅^{2*}

¹佳木斯大学临床医学院, 黑龙江 佳木斯

²佳木斯大学第一附属医院消化内科, 黑龙江 佳木斯

收稿日期: 2026年5月18日; 录用日期: 2026年6月12日; 发布日期: 2026年6月23日

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的恶性肿瘤之一, 其发病机制复杂, 临床治疗仍面临诸多挑战。近年来, AKT信号通路及线粒体功能异常在HCC发生发展中的作用逐渐受到关注, 其中线粒体通透性转换(mitochondrial permeability transition, MPT)被认为是调控细胞命运的重要环节。与此同时, 来源于天然产物的姜黄素因其多靶点生物学效应, 在肿瘤干预中的潜在价值不断被报道。本文围绕AKT-MPT轴在HCC中的作用机制进行综述, 重点从AKT信号调控、线粒体通透性转换的分子基础以及CypD相关调控机制等方面, 对相关研究进展进行了梳理。在此基础上, 进一步总结了姜黄素在调控AKT信号及诱导线粒体通路介导细胞凋亡中的可能作用, 并对其潜在的抗肿瘤机制进行了分析。总体来看, AKT-MPT轴可能在HCC细胞存活与凋亡调控中发挥重要作用, 而姜黄素通过多途径调控该信号网络, 因此展现出一定的应用前景。但目前相关机制研究仍存在一定限制, 其临床转化价值仍有待进一步探讨。

关键词

肝细胞癌, AKT, 线粒体通透性转换, 姜黄素, CypD

Research Progress on Curcumin Regulating the AKT/MPT Axis for Anti-Hepatocellular Carcinoma

Shaoyi Wei¹, Xuemei Zhang^{2*}

¹Clinical Medical College of Jiamusi University, Jiamusi Heilongjiang

²Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi Heilongjiang

Received: May 18, 2026; accepted: June 12, 2026; published: June 23, 2026

*通讯作者。

文章引用: 魏少一, 张雪梅. 姜黄素调控 AKT/MPT 轴抗肝细胞癌的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1569-1576.
DOI: 10.12677/acm.2026.1662371

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors, with complex pathogenesis and limited therapeutic options. In recent years, increasing attention has been paid to the role of AKT signaling and mitochondrial dysfunction in HCC progression. Among these, mitochondrial permeability transition (MPT) has been considered an important regulatory event in determining cell fate. Meanwhile, curcumin, a natural polyphenolic compound, has attracted interest due to its multi-target biological activities and potential anti-tumor effects. This review summarizes the current understanding of the AKT-MPT axis in HCC, with a focus on recent research advances in AKT signaling regulation, the molecular basis of mitochondrial permeability transition, and cyclophilin D (CypD)-related regulatory mechanisms. In addition, the potential effects of curcumin on modulating AKT signaling and inducing mitochondrial-mediated apoptosis are discussed, and its potential anti-tumor mechanisms are analyzed. Overall, the AKT-MPT axis may play a critical role in regulating cell survival and apoptosis in HCC. Curcumin appears to interfere with this signaling network through multiple mechanisms, showing promise for clinical applications. However, current research on the underlying mechanisms remains limited, and its clinical translational value requires further investigation.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, AKT, Mitochondrial Permeability Transition, Curcumin, Cyclophilin D (CypD)

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝癌, 由于缺乏有效的生物标志物, HCC通常在晚期, 不能手术的阶段才被发现, 传统的放化疗与严重的不良反应相关[1]。尽管近年来以索拉非尼为代表的靶向药物在一定程度上改善了患者的生存结局, 但其疗效仍受到耐药性和不良反应的限制, 这在临床实践中仍是一个有待解决的问题[2]。所以, 迫切需要有效的治疗策略来改善 HCC 的预后。

姜黄素是一种来源于传统中药姜黄的天然多酚类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤及免疫调节等多种生物学活性[3]。其中在抗肿瘤方面, 姜黄素对肺癌、肝癌和乳腺癌等在内的多种肿瘤起有效作用[4]。如今, 有研究表明, 姜黄素可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR、Wnt/ β -catenin 和 NF- κ B 等信号通路来改善 HCC 的预后[5]。更重要的是, 据证实姜黄素可通过调控线粒体内源性途径来诱导肿瘤细胞凋亡, 而线粒体通透性转换在此途径中发挥了关键作用[6]。

本文梳理了姜黄素调控 AKT/MPT 轴诱导 HCC 细胞凋亡的分子机制, 重点关注了 AKT/GSK-3 β /CypD 信号通路的调控作用, 并探讨了与此通路相关的靶向药理学基础。值得注意的是, 目前关于姜黄素调控 AKT/MPT 轴的研究仍处于机制探索阶段, 不同研究之间在疾病模型、实验条件及证据层级方面存在差异。因此, 本文在综述相关机制时, 将尽可能区分直接实验依据与基于相关通路推演的潜在机制。

2. AKT 信号通路在肝癌中的异常调控

2.1. AKT 通路在肝癌发生发展中的作用

磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路是影响细胞

生存的关键通路, 约有半数的 HCC 病例存在该通路的异常激活[7]。AKT 作为该通路的核心节点, 可通过磷酸化激活多种下游底物来促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、刺激血管生成并驱动代谢重编程[8]。而且 AKT 磷酸化水平升高与 HCC 患者预后不良密切相关, 这也进一步凸显了 AKT 作为治疗靶点的潜力。

在 HCC 中, AKT 的过度激活与多种因素有关, 例如 PTEN 功能缺失或发生突变[9]、生长因子受体(例如表皮生长因子受体)的过度表达[10]以及乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染所形成的慢性炎症微环境[11]。在这些因素的作用下, 过度激活的 AKT 最终通过磷酸化促凋亡蛋白 Bad 和 caspase-9, 同时激活 NF- κ B 和 MDM2 等抗凋亡因子, 进而构建起一个严密的细胞保护网络[12]。

2.2. AKT 的线粒体定位和功能

据研究显示, AKT 还可以转位至线粒体并发挥调节作用。经 Patel 等人[13]证实, 转位后的 AKT 能够进一步磷酸化丙酮酸脱氢酶复合物, 影响能量代谢和线粒体动力学。更重要的是, 有研究表明 AKT 对线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition, MPT)同样具有调节作用。Ajzashokouhi 等人[14]发现, AKT 能调控 GSK-3 β 激活, 使其在 Ser9 位点发生磷酸化, 而磷酸化的 GSK-3 β 能抑制线粒体通透性转换孔(mPTP)的开放。Wu 等人[15]发现, AKT 在磷酸化 GSK-3 β 之后, 其与腺嘌呤核苷酸转位酶(ANT)的相互作用会随之减弱, 从而抑制 CypD-ANT 复合物的合成并阻止 MPT 的开放。这些发现确立了 AKT 作为 MPT “守门人”的关键作用, 并将生存信号通路与内源性细胞凋亡通路紧密连接。

3. 线粒体通透性转换的分子机制

3.1. MPT 孔复合物的组成和调控

mPTP 是一个动态的多蛋白复合物, 由位于内膜的 ANT、位于外膜的电压依赖性阴离子通道(VDAC)以及位于线粒体基质中的环状蛋白 D(CypD)构成[16]。据报道, MPT 表现为 Ca²⁺依赖性线粒体内膜通透性增加, 引起 mPTP 持续开放, 进而导致线粒体能量代谢障碍、线粒体肿胀、外膜破裂和细胞色素 c 释放, 最终触发凋亡性细胞死亡[17]。

CypD 是一种肽基脯氨酰顺反异构酶(PPIase), 也是 mPTP 的关键调节因子。在钙超载和氧化应激条件下, CypD 与 ANT 结合并诱导 mPTP 开放[18]。通过基因敲除研究证实, CypD 在 mPTP 的调节和缺血再灌注损伤中起到了关键作用[19]。此外, 研究还发现 CypD 与线粒体 F₀F₁-ATP 合酶关系密切, 二者的相互作用有利于调节通道活性[20]。

3.2. 靶向线粒体通透性转换孔(MPT)在肝细胞癌(HCC)治疗中的意义

研究表明, 尽管瓦博格效应(Warburg effect)在大多数肿瘤细胞中普遍存在, 但 HCC 细胞仍保留有功能性线粒体, 存在线粒体功能障碍也并非罕见[21]。这些功能性线粒体通过上调抗凋亡的 Bcl-2 家族蛋白维持线粒体稳态, 从而抵抗化疗诱导的细胞凋亡[22]。因此, 通过药物诱导 MPT 已成为克服化疗耐药性的有效策略。例如, 雷斯米诺司他(一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂)在 HCC 研究中显示具有 MPT 介导的抗肿瘤活性。其与索拉非尼联用可协同增强抗肿瘤效应, 目前正处于临床评估阶段[23]。

4. 姜黄素对 AKT/MPT 轴的调控

4.1. 姜黄素抑制 AKT 活化

据报道, 姜黄素能抑制 HCC 细胞中 AKT 磷酸化。Bai 等人[24]发现, 姜黄素通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路, 诱导 HepG2 细胞在 G₀/G₁ 期阻滞并降低其增殖活性。经 He 等人[25]进一步证实, 姜黄素可通过 PI3K/AKT/mTOR 和 HIF-1/VEGF 级联反应调控血管生成, 发挥肝脏保护作用。值得注意的是, 在 p53 缺

陷的 Hep3B 细胞中, 姜黄素仍可通过 AKT-PTEN-FOXO4 通路来维持其促凋亡活性, 这提示该作用机制可能不依赖 p53 [5]。

姜黄素可通过多种机制来抑制 AKT 的激活, 例如通过激活蛋白磷酸酶 2A 促进 AKT 去磷酸化[26]、直接抑制上游激酶 PI3K 和 PDK1 [27]、上调 PTEN 表达[28]、抑制 mTORC1 活性[29]以及通过调控 miRNA (如 miR-145)间接抑制 AKT 信号[30]。近期研究表明, 姜黄素还可通过下调 BCLAF1 表达间接抑制 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路并诱导线粒体凋亡。这种多靶点活性特性, 降低了姜黄素的耐药性, 并为其在 HCC 的治疗策略上提供了可能[24]。

4.2. 姜黄素诱导的 MPT 激活

姜黄素诱导激活 MPT 已在多种肿瘤中得到验证。在 HCC 中, Esmali 等人[5]观察到, HepG2 细胞经姜黄素处理后, 会出现线粒体肿胀、膜去极化以及细胞色素 c 释放等现象, 这些现象与 MPT 激活的特征相符。

4.2.1. 氧化应激和钙稳态破坏

姜黄素可通过促进活性氧(ROS)的生成, 引起线粒体氧化应激作用的发生。据证实, 姜黄素纳米载体具有线粒体靶向作用, 可显著升高 ROS 和丙二醛(MDA)水平, 同时消耗谷胱甘肽(GSH), 破坏电子传递链, 继而触发 MPT 开放, 最终引起细胞凋亡的发生[31]。

4.2.2. CypD 活性的调控

尽管目前已有研究提示姜黄素可能通过 AKT/GSK-3 β 轴间接调控 CypD 介导的 MPT 开放, 但现阶段关于“姜黄素-AKT/GSK-3 β -CypD”这一完整信号链在 HCC 中的直接证据仍较有限。

GSK-3 β 是 AKT 的经典下游底物, 当 AKT 受到抑制时, GSK-3 β Ser9 位点磷酸化水平下降, 从而导致 GSK-3 β 活化。已有研究表明, 活化的 GSK-3 β 可促进 mPTP 开放, 并增强线粒体对氧化应激的敏感性 [32]。

目前关于 GSK-3 β 调控 CypD 的研究主要来源于缺血再灌注损伤、神经退行性疾病及生殖系统等非肿瘤模型。例如, Park 等人[32]发现 GSK-3 α/β 与 CypD 之间存在功能关联, 并可影响线粒体通透性转换孔开放状态。然而, 这些研究并非基于 HCC 模型, 其机制在肿瘤细胞中的适用性仍需谨慎外推。

在 HCC 相关研究中, 目前已有较明确的证据表明姜黄素能够抑制 AKT 磷酸化并诱导线粒体凋亡 [24], 也有研究观察到姜黄素处理后出现线粒体膜电位下降、细胞色素 c 释放及 ROS 积累等 MPT 相关事件[5] [31]。然而, 关于姜黄素是否能够直接影响 CypD 磷酸化状态、促进 CypD-ANT 复合物形成, 或通过线粒体定位 AKT 调控 mPTP 开放, 目前尚缺乏直接实验数据支持。

因此, 现阶段“姜黄素-AKT/GSK-3 β -CypD”更应被视为一种具有生物学合理性的机制假说, 而非已经完全证实的经典通路。未来仍需通过线粒体分离、CypD 免疫共沉淀、位点突变及磷酸化蛋白质组学等实验进一步验证其分子机制。

5. 挑战与未来方向

5.1. 当前局限性

5.1.1. 直接证据不足

目前, 关于姜黄素通过调控 AKT 介导 CypD 磷酸化并最终影响 mPTP 开放的直接证据仍较有限。

现有研究更多集中于以下几个相对独立的现象: ① 姜黄素能够抑制 AKT 活化; ② AKT/GSK-3 β 信号参与 mPTP 调控; ③ 姜黄素可诱导线粒体凋亡和 ROS 积累。然而, 这些研究之间尚未在 HCC 模型中

形成完整且连续的因果证据链。

尤其是关于“姜黄素是否直接影响 CypD 磷酸化状态”以及“线粒体定位 AKT 是否参与该过程”等关键问题, 目前仍缺乏直接实验验证。

在未来研究中, 有望通过线粒体分离、磷酸化蛋白质组学、CypD 位点突变及免疫共沉淀等技术进一步明确该机制。

5.1.2. 生物利用度的限制

姜黄素水溶性差, 代谢清除快, 全身生物利用度较低。即使在高剂量口服的状态下, 血浆浓度仍低于有效浓度水平。如今, 纳米颗粒递送系统(包括脂质体和固体脂质纳米颗粒)的应用, 改善了姜黄素的药代动力学特性, 但其临床转化与应用仍待进一步研究[33]。

5.1.3. 脱靶效应

姜黄素的作用机制存在多种信号通路(例如 NF- κ B、STAT3 和 MAPK)的协同调控, 这增加了阐明其多效性的难度[34]。因此, 利用 CRISPR-Cas9 介导的基因编辑等先进遗传检测工具来进一步分析 AKT/MPT 轴的具体作用, 成为未来研究的迫切需要。

5.2. 未来研究方向

5.2.1. 衍生物开发和结构优化

目前, 开发具有更高生物利用度和更强线粒体靶向能力的姜黄素衍生物, 已成为提高其抗 HCC 活性的关键方向。据证实, 单羧基姜黄素衍生物 B5 和 G2 在维持线粒体靶向能力的同时, 表现出了更优异的抗肿瘤活性[35]。

未来的结构优化不应仅局限于提高姜黄素稳定性, 更应围绕 AKT/MPT 轴中的关键分子进行定向设计。例如, 可尝试开发能够优先富集于线粒体的姜黄素衍生物, 以增强其对线粒体定位 AKT (mitochondrial AKT)的抑制作用; 或者设计能够直接干预 CypD 构象变化及其与 ANT/F-ATP synthase 相互作用的小分子衍生物, 从而提高 mPTP 开放的特异性。

此外, 基于结构-活性关系(SAR)的研究, 可进一步分析姜黄素 β -二酮结构、酚羟基及甲氧基修饰对 ROS 生成、GSK-3 β 活化以及 CypD 调控能力的影响, 以筛选兼具 AKT 抑制与 MPT 诱导双重特性的候选化合物。

5.2.2. 联合治疗策略

姜黄素与一线靶向药物(例如索拉非尼)的联合应用, 可能通过多层次调控 AKT/MPT 轴而产生协同抗肿瘤效应。

有研究证实, 索拉非尼在抑制 RAF/MEK/ERK 通路的同时, 也可诱导 ROS 积累和线粒体功能障碍, 而姜黄素则能够进一步抑制 PI3K/AKT 信号并降低线粒体凋亡阈值。因此, 二者联用可能通过“AKT 生存信号抑制 + MPT 开放增强”的双重机制协同促进 HCC 细胞凋亡。

此外, 姜黄素与 BH3 模拟物(如 ABT-737)联用也具有潜在价值。ABT-737 通过抑制 Bcl-2/Bcl-xL 降低线粒体膜稳定性, 而姜黄素可进一步诱导 ROS 积累并促进 MPT 开放, 从而形成对线粒体稳态的双重打击[36]。

另一值得关注的方向是姜黄素与 mTOR 抑制剂或 AKT 抑制剂联合使用。理论上, 这种联合方案可更彻底地阻断 AKT-GSK-3 β 介导的线粒体保护效应, 并增强 CypD 依赖性 mPTP 开放, 从而提高对耐药 HCC 细胞的敏感性。

研究表明, 肠道菌群可提高姜黄素的生物利用度并增强其对 5-氟尿嘧啶化疗的敏感性[37]。未来仍需

进一步通过动物模型和临床研究验证上述联合方案的有效性与安全性。

5.2.3. 临床转化

如今, 姜黄素在 HCC 方面的临床研究主要集中在辅助治疗或化学预防方面。为了更好地实现临床转化与应用, 需要开展严格的随机对照试验来评估其作为 MPT 靶向治疗的潜力。研究表明, AKT 的磷酸化状态可作为预测性生物标志物指导癌症患者的治疗, 在帮助不同患者分层方面存在可能, 对于实现更精准的个体化治疗具有重要意义[38]。

6. 结论

姜黄素通过抑制 AKT 信号、诱导氧化应激及促进线粒体功能障碍等多种机制影响 HCC 细胞命运。其中, AKT/GSK-3 β /CypD 相关调控网络可能在 MPT 开放及线粒体依赖性凋亡中发挥重要作用。

目前已有较充分证据支持姜黄素对 AKT 信号及线粒体凋亡的调控作用, 但关于“姜黄素-AKT/GSK-3 β -CypD”这一完整机制链条, 仍主要基于间接研究结果及不同疾病模型推演, 其在 HCC 中的分子细节尚待进一步验证。

尽管如此, 将 AKT 生存信号、线粒体通透性转换及天然产物干预整合为统一调控网络, 仍为理解姜黄素抗 HCC 机制提供了新的理论框架, 也为后续靶向线粒体稳态的药物开发提供了潜在方向。

在未来, 随着纳米递送系统、线粒体靶向药物设计以及精准肿瘤治疗的发展, 姜黄素及其衍生物在 HCC 中的临床转化潜力仍值得进一步探索。

参考文献

- [1] Mak, L., Liu, K., Chirapongsathorn, S., Yew, K.C., Tamaki, N., Rajaram, R.B., *et al.* (2024) Liver Diseases and Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region: Burden, Trends, Challenges and Future Directions. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **21**, 834-851. <https://doi.org/10.1038/s41575-024-00967-4>
- [2] Llovet, J.M., Kelley, R.K., Villanueva, A., Singal, A.G., Pikarsky, E., Roayaie, S., *et al.* (2021) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- [3] Akter, K., Gul, K. and Mumtaz, S. (2025) Revisiting Curcumin in Cancer Therapy: Recent Insights into Molecular Mechanisms, Nanoformulations, and Synergistic Combinations. *Current Issues in Molecular Biology*, **47**, Article No. 716. <https://doi.org/10.3390/cimb47090716>
- [4] Momal, U., Shahbaz, M., Perween, A., Hassan, M.H.u., Naeem, H., Shahid, Z., *et al.* (2026) Anticancer Molecular Mechanisms of Curcuminoids: An Updated Review of Clinical Trials. *Food Science & Nutrition*, **14**, e71452. <https://doi.org/10.1002/fsn3.71452>
- [5] Esmaeli, M., Dehabadi, M.D. and Ghanbari, A. (2025) Molecular Targets and Therapeutic Implications of Curcumin in Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Literature Review. *Cancer Cell International*, **25**, Article No. 335. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03988-4>
- [6] Syng-ai, C., Kumari, A.L. and Khar, A. (2004) Effect of Curcumin on Normal and Tumor Cells: Role of Glutathione and Bcl-2. *Molecular Cancer Therapeutics*, **3**, 1101-1108. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.1101.3.9>
- [7] Zheng, J., Wang, S., Xia, L., Sun, Z., Chan, K.M., Bernards, R., *et al.* (2025) Hepatocellular Carcinoma: Signaling Pathways and Therapeutic Advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02075-w>
- [8] He, Y., Sun, M.M., Zhang, G.G., Yang, J., Chen, K.S., Xu, W.W., *et al.* (2021) Targeting PI3K/Akt Signal Transduction for Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 425. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00828-5>
- [9] Yuan, L., Meng, Y. and Xiang, J. (2024) SNX16 Is Required for Hepatocellular Carcinoma Survival via Modulating the EGFR-AKT Signaling Pathway. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 13093. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64015-6>
- [10] Ngo, M.T., Jeng, H., Kuo, Y., Diony Nanda, J., Brahmadi, A., Ling, T., *et al.* (2021) The Role of IGF/IGF-1R Signaling in Hepatocellular Carcinomas: Stemness-Related Properties and Drug Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 1931. <https://doi.org/10.3390/ijms22041931>
- [11] Moeini, A., Cornellà, H. and Villanueva, A. (2012) Emerging Signaling Pathways in Hepatocellular Carcinoma. *Liver*

- Cancer*, **1**, 83-93. <https://doi.org/10.1159/000342405>
- [12] Datta, S.R., Brunet, A. and Greenberg, M.E. (1999) Cellular Survival: A Play in Three Acts. *Genes & Development*, **13**, 2905-2927. <https://doi.org/10.1101/gad.13.22.2905>
- [13] Patel, M.S. and Rideout, T.C. (2026) Regulation of Pyruvate Dehydrogenase Complex: Dancing to Different Drums in Cancer. *International Journal of Cancer*, **158**, 1464-1480. <https://doi.org/10.1002/ijc.70189>
- [14] Ajzashokouhi, A.H., Rezaee, R., Omidkhoda, N. and Karimi, G. (2023) Natural Compounds Regulate the PI3K/Akt/GSK3 β Pathway in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Cell Cycle*, **22**, 741-757. <https://doi.org/10.1080/15384101.2022.2161959>
- [15] Wu, D., Yan, L., Zheng, C., Ren, X., Pan, Y., Huang, S., *et al.* (2022) Akt-GSK3 β -mPTP Pathway Regulates the Mitochondrial Dysfunction Contributing to Odontoblasts Apoptosis Induced by Glucose Oxidative Stress. *Cell Death Discovery*, **8**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00981-y>
- [16] Bernardi, P., Gerle, C., Halestrap, A.P., Jonas, E.A., Karch, J., Mnatsakanyan, N., *et al.* (2023) Identity, Structure, and Function of the Mitochondrial Permeability Transition Pore: Controversies, Consensus, Recent Advances, and Future Directions. *Cell Death & Differentiation*, **30**, 1869-1885. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01187-0>
- [17] Waseem, M. and Wang, B. (2023) Promising Strategy of mPTP Modulation in Cancer Therapy: An Emerging Progress and Future Insight. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 5564. <https://doi.org/10.3390/ijms24065564>
- [18] Giorgio, V., von Stockum, S., Antoniel, M., Fabbro, A., Fogolari, F., Forte, M., *et al.* (2013) Dimers of Mitochondrial ATP Synthase Form the Permeability Transition Pore. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 5887-5892. <https://doi.org/10.1073/pnas.1217823110>
- [19] Liu, J., Wu, C., Lin, Z., Ma, M., Ma, W., Yu, X., *et al.* (2025) Cyclophilin D (PPIF) and MPTP in Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury: Insights into Mechanisms. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1575242. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1575242>
- [20] Coluccino, G., Negro, A., Filippi, A., Bean, C., Muraca, V.P., Gissi, C., *et al.* (2024) N-Terminal Cleavage of Cyclophilin D Boosts Its Ability to Bind F-ATP Synthase. *Communications Biology*, **7**, Article No. 1486. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07172-8>
- [21] Zhang, Y., Li, W., Bian, Y., Li, Y. and Cong, L. (2023) Multifaceted Roles of Aerobic Glycolysis and Oxidative Phosphorylation in Hepatocellular Carcinoma. *PeerJ*, **11**, e14797. <https://doi.org/10.7717/peerj.14797>
- [22] Qian, S., Wei, Z., Yang, W., Huang, J., Yang, Y. and Wang, J. (2022) The Role of BCL-2 Family Proteins in Regulating Apoptosis and Cancer Therapy. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 985363. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.985363>
- [23] Streubel, G., Schrepfer, S., Kallus, H., Parnitzke, U., Wulff, T., Hermann, F., *et al.* (2021) Histone Deacetylase Inhibitor Resminostat in Combination with Sorafenib Counteracts Platelet-Mediated Pro-Tumoral Effects in Hepatocellular Carcinoma. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 9587. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88983-1>
- [24] Bai, C., Zhao, J., Su, J., Chen, J., Cui, X., Sun, M., *et al.* (2022) Curcumin Induces Mitochondrial Apoptosis in Human Hepatoma Cells through BCLAF1-Mediated Modulation of PI3K/AKT/GSK-3 β Signaling. *Life Sciences*, **306**, Article ID: 120804. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120804>
- [25] He, Y., Wang, H., Lin, S., Chen, T., Chang, D., Sun, Y., *et al.* (2023) Advanced Effect of Curcumin and Resveratrol on Mitigating Hepatic Steatosis in Metabolic Associated Fatty Liver Disease via the PI3K/AKT/mTOR and HIF-1/VEGF Cascade. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **165**, Article ID: 115279. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115279>
- [26] Yu, S., Shen, G., Khor, T.O., Kim, J. and Kong, A.T. (2008) Curcumin Inhibits Akt/mammalian Target of Rapamycin Signaling through Protein Phosphatase-Dependent Mechanism. *Molecular Cancer Therapeutics*, **7**, 2609-2620. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-07-2400>
- [27] Kunnumakkara, A.B., Anand, P. and Aggarwal, B.B. (2008) Curcumin Inhibits Proliferation, Invasion, Angiogenesis and Metastasis of Different Cancers through Interaction with Multiple Cell Signaling Proteins. *Cancer Letters*, **269**, 199-225. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.03.009>
- [28] Chalhoub, N. and Baker, S.J. (2009) PTEN and the Pi3-Kinase Pathway in Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **4**, 127-150. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092311>
- [29] Johnson, S.M., Gulhati, P., Arrieta, I., Wang, X., Uchida, T., Gao, T. and Evers, B.M. (2009) Curcumin Inhibits Proliferation of Colorectal Carcinoma by Modulating Akt/mTOR Signaling. *Anticancer Research*, **29**, 3185-3190.
- [30] Zhu, X. and Zhu, R. (2018) Curcumin Suppresses the Progression of Laryngeal Squamous Cell Carcinoma through the Upregulation of miR-145 and Inhibition of the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 3521-3531. <https://doi.org/10.2147/ott.s159236>
- [31] Kianamiri, S., Shokri, E., Maleki, P., Soudi, S., Soltaninejad, H. and Sadeghizadeh, M. (2025) Novel Curcumin Nanocarrier

- for Targeting Drug Delivery of Mitochondria Proves Efficacy in *in Vivo* Experiments on Hepatocellular Carcinoma Mice Models. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 35114. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-19147-8>
- [32] Park, S.H. and Gye, M.C. (2024) Inhibition of Mitochondrial Cyclophilin D, a Downstream Target of Glycogen Synthase Kinase 3 α , Improves Sperm Motility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **22**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01186-x>
- [33] Nocito, M.C., De Luca, A., Prestia, F., Avena, P., La Padula, D., Zavaglia, L., *et al.* (2021) Antitumoral Activities of Curcumin and Recent Advances to Improve Its Oral Bioavailability. *Biomedicines*, **9**, Article No. 1476. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101476>
- [34] Wilken, R., Veena, M.S., Wang, M.B. and Srivatsan, E.S. (2011) Curcumin: A Review of Anti-Cancer Properties and Therapeutic Activity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Molecular Cancer*, **10**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-12>
- [35] Cao, W., Yu, P., Yang, S., Li, Z., Zhang, Q., Liu, Z., *et al.* (2023) Discovery of Novel Mono-Carbonyl Curcumin Derivatives as Potential Anti-Hepatoma Agents. *Molecules*, **28**, Article No. 6796. <https://doi.org/10.3390/molecules28196796>
- [36] Yu, T., Chen, C., Sun, Y., Sun, H., Li, T., Meng, J., *et al.* (2015) ABT-737 Sensitizes Curcumin-Induced Anti-Melanoma Cell Activity through Facilitating mPTP Death Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **464**, 286-291. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.06.144>
- [37] Jin, M., Kong, L., Han, Y. and Zhang, S. (2021) Gut Microbiota Enhances the Chemosensitivity of Hepatocellular Carcinoma to 5-Fluorouracil *in Vivo* by Increasing Curcumin Bioavailability. *Phytotherapy Research*, **35**, 5823-5837. <https://doi.org/10.1002/ptr.7240>
- [38] Coleman, N., Moyers, J.T., Harbery, A., Vivanco, I. and Yap, T.A. (2021) Clinical Development of AKT Inhibitors and Associated Predictive Biomarkers to Guide Patient Treatment in Cancer Medicine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, **14**, 1517-1535. <https://doi.org/10.2147/pgpm.s305068>