·综述·

姜黄素在消化系统疾病治疗中的新进展

李雅琳　王启之

摘要：姜黄素(CUR)是从植物姜黄中提取的一种天然多酚。近年来，姜黄素的抗肿瘤、抗炎症、抗氧化、促凋亡等药理作用已在消化系统疾病的研究中得到证实，特别是在信号通路转导水平中的作用，已经成为研究热点。文章就姜黄素的生物学特性及其在消化系统中疾病中的研究进展作一综述。

关键词：姜黄素；消化系统疾病；治疗

DOI：10.3969/j.issn.1673-534X.2011.06.013

姜黄素(CUR)是从姜科植物的根茎中提取的一种多酚类物质，其分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$。姜黄根包含三种最主要的姜黄素类：姜黄素、脱甲氧基姜黄素及双脱甲氧基姜黄素。其中，姜黄素占 70%，是姜黄中富含的活性成分，它本身难溶于水，但可溶于甲醇、乙醇、醋酸和氯仿等有机溶剂，生物利用度较低，相关研究已证明，脂质体作为药物载体时可提高其生物利用度。姜黄素目前已广泛应用于食物上色和食品添加剂，除此外尚具有多方面的药理作用，如抗氧化，抗炎，抗肿瘤，抗动脉粥样硬化，降血脂等作用。其在消化系统疾病中的作用受到广泛关注，本文就此进行进一步阐述。

1　姜黄素与胃部疾病

1.1　姜黄素与胃炎

诸多体内外试验都已证明，幽门螺杆菌(*Hp*)感染可使核因子(NF)-κB 在细胞中呈持续活化状态。Doger 等[1]通过对 50 例胃炎患者的胃黏膜病理切片进行免疫组织化学染色发现，NF-κB 在 *Hp* 阳性患者表达明显增高，且与胃炎的严重程度呈正相关。

Sintara 等[2]通过对小鼠胃黏膜的研究发现，证明 *Hp* 感染组中的胃黏膜上皮细胞的 NF-κB65 的表达高于实验对照组，并将 *Hp* 感染组分为两组，分别给予 200 mg/(kg·d)和 600 mg/(kg·d)的姜黄素，认为姜黄素可通过抑制胃黏膜 NF-κB 的表达而缓解由感染引起的胃炎，并认为不同剂量间无明显统计学差异，200 mg/(kg·d)的姜黄素剂量即可有效缓解。

1.2　姜黄素与胃癌

NF-κB 是一种具有多向调节功能的转录因子，近年发现，NF-κB 的活性的失控与部分肿瘤密切相关[3]。NF-κB 在胃癌中的阳性信号多数同时出现在细胞质和细胞核中，提示 NF-κB 活化与胃癌的形成密切相关，NF-κB 活化后可能进入细胞核内，启动相关癌基因的转录而导致肿瘤的发生。卢明东等[4]证实姜黄素能抑制 NF-κB 在胃癌细胞中的表达从而抑制细胞增殖。目前研究表明，姜黄素是通过与癌细胞内信号通路中的多个蛋白相互作用来抑制不同癌细胞的增殖、侵袭和转移的[5]。提示 NF-κB 有望成为胃癌治疗的一个新靶点，姜黄素作为 NF-κB 较强的抑制因素可能成为胃癌治疗的新的药物，为胃癌治疗研究提供了新的思路和方法。环氧合酶(COX)是花生四烯酸代谢的关键限速酶，目前已发现至少有两种亚型：COX-1 和 COX-2。正常状态下 COX-2 活性很低，在某些病理状态下 COX-2 表达可迅速上升，如在肿瘤组织中就可出现高表达。姜奎等[6]研究表明 COX-2 在胃癌组织中的阳性表达率显著高于正常胃黏膜组织，说明 COX-2 可能与胃癌的发生有关。越来越多的证据显示：抑制 COX-2 有益于预防或治疗肿瘤，姜黄素是天然的 COX-2 抑制剂，目前，姜黄素对 COX-2 的调节作用还没有完全阐明，但大量研究证实姜黄素对 COX 途径的调控，是姜黄素预防多种炎症性疾病包括肿瘤的重要机制之一[7]。

2　姜黄素与肝脏疾病

2.1　姜黄素与肝脏纤维化

肝纤维化是慢性肝病共有的病理改变，肝星状细胞(HSC)活化合成大量细胞外基质是肝纤维化形成的直接原因，也是肝纤维化发生的核心环节。因此，对 HSC 增殖的抑制是防治肝纤维化的策略之一。羟脯氨酸(Hyp)为胶原蛋白特有的氨基酸，可反映胶原增生与肝纤维化程度。激活后 HSC 表达大量的肌性骨架蛋白，α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)是 HSC 活化转化为肌成纤维细胞的标志性骨架蛋白，α-SMA是活化 HSC 的标志。Bruck 等[8]证实模型组肝组织 α-SMA 表达，Hyp 含量明显高于正常肝组织，而姜黄素组[300 mg/(kg·d)，12 周]其水平明显下降，差异有统计学意义。

作者单位：233004　安徽，蚌埠医学院第一附属医院消化内科

通信作者：王启之，E-mail：wangqz2004@sina.com

2.2 姜黄素与急性肝损伤

姜黄素在体内和体外对各种毒物如四氯化碳、黄曲霉素B1和环磷酰胺诱导的肝损伤都有保护作用。Park等[9]研究发现，姜黄素对四氯化碳所致的急、慢性肝损伤具有保护作用，可明显降低丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平，可能与其抗脂质过氧化作用有关。

2.3 姜黄素与肝癌

肝癌[10]在全球是第五大多发肿瘤，死亡率位居第四。由于大部分病例发现晚，外科手术时机不佳，其对放射及细胞毒药物不敏感，放射及化学治疗有不同程度的不良反应，甚至出现治疗难以为继的现象。单路娟等[11]认为，姜黄素能有效抑制人肝癌细胞株SMMC7721的生长增殖，在6.25～50 μmol/L浓度范围内，成剂量依赖性。6.25～50 μmol/L的姜黄素作用于SMMC7721细胞24 h后细胞凋亡率明显增加，同时，线粒体膜电位降低，并呈浓度依赖性。贺庆芝等[12]发现姜黄素处理人肝癌HepG-2细胞48 h后，细胞生长受到抑制，细胞凋亡增加，并伴随着细胞Bcl-2 mRNA表达的下调，Bax mRNA表达上调，并且均呈现明显的剂量-反应(效应)关系。而Bcl-2基因家族是细胞凋亡的重要调控基因，其中以Bcl-2基因具有抗凋亡的作用，是细胞生存基因的代表，而Bax基因具有促凋亡作用，是细胞死亡基因的代表，体内Bcl-2和Bax的比例调节了凋亡的发生。当Bcl-2过量时，细胞免遭凋亡；反之，当Bcl-2不足，Bax过量，细胞易于在诱导剂的作用下发生凋亡[13]。因此，姜黄素可能是通过下调Bcl-2的表达和促进Bax表达来诱导或促进细胞凋亡的。葡萄糖调节蛋白78(GRP78)，又名免疫球蛋白重链结合蛋白(Bip)，与热休克蛋白70(HSP70)家族具有60%的同源性，被认为是HSP70家族的成员之一[14]。作为一个重要的内质网分子伴侣，GPR78是促进正常生长状态下细胞蛋白质成熟、维系功能和生命的关键性调节物质。当细胞遭受到各种不同的有害因素侵害时，GRP78的诱导和合成明显增加[15]。GRP78不但与生长发育有关，保持细胞在应激状态下蛋白质合成的继续，延长在各种不利因素刺激下的细胞的生存期，还与病理条件有关，如促进入侵病毒的成熟，促进肿瘤的生长，防止肿瘤细胞凋亡及产生抗药性。目前研究[16]表明GRP78在肝癌组织中呈高表达。Chang等[17]研究表明姜黄素能有效降低GRP78在肝癌组织中的表达。

3 姜黄素与肠道疾病

3.1 姜黄素与结直肠癌

结直肠癌包括结肠癌与直肠癌，结直肠癌的发展是一个多步骤，多基因参与的复杂过程，近年发病率逐年上升，严重威胁人类的健康。目前研究表明，在肿瘤的侵袭、转移过程中，基底膜(BM)和细胞间基质组成的细胞外基质(ECM)的降解是关键环节。肿瘤细胞从原发灶脱落后，必须突破ECM组成的结构屏障，才能向周围组织侵袭或进入血循环及淋巴系统而向远处转移[18]。基质金属蛋白酶(MMP)发挥了极其重要的作用，MMP可以介导肿瘤细胞对宿主的包括基底膜在内的细胞外基质的降解，促进肿瘤新生血管的生成，从而造成肿瘤的侵袭和转移[19]。在MMP家族的24个成员中，与结肠癌关系密切的主要是MMP-2和MMP-9[19]。Bergers等[20]发现，在结肠癌动物模型中MMP-9是结直肠肿瘤血管新生的必要因素。随着MMP-9表达的上调，血管内皮生长因子(VEGF)及其受体也相应增加。近年来大量研究表明，80%～90%的结直肠癌中存在COX-2的高表达[21]，主要反映在COX-2的蛋白水平及mRNA水平，提示COX-2可能参与结直肠癌的发生和发展。Kunnumakkara等[22]证实在结直肠癌大鼠模型中姜黄素能够通过抑制NF-κB的激活来降低COX-2、MMP-9和VEGF的表达。Jaiswal等[23]发现姜黄素可以下调Cdc2/cyclin B1激酶的活性，将人结直肠癌HCT-166细胞阻滞于G2/M期；另外，姜黄素还下调caspase-3介导的细胞间黏连蛋白baita-catenin、上皮细胞钙黏蛋白(E-cad)和APC基因，从而诱导结直肠癌凋亡。

3.2 姜黄素与溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎是一种结肠黏膜慢性炎症和溃疡形成为特点的、原因不明的肠道慢性非特异性炎症。近年来西药治疗溃疡性结肠炎常用激素和柳氮磺嘧啶，但由于其不良反应(如恶心、呕吐、药物热、白细胞减少、再生障碍性贫血)明显，患者常不能坚持用药，复发率高或迁延不愈。有研究证实姜黄素有很好的抗溃疡性结肠炎的效果。目前研究表明，正常的胃肠黏膜每天产生大量的氧自由基(ORF)，但机体有一整套完善的抗氧化防御系统。在这个系统中起主要作用的酶有SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)等，所以正常胃肠组织不会受到ORF的攻击。但在溃疡性结肠炎时，结肠的ORF生成酶系统被激活，ORF产生了超过正常量，在初期抗氧化酶系统尚能够代偿，当其消耗过多无法代偿时，ORF就可以攻击肠组织，引起肠组织损伤。ORF的累积可以作用于细胞膜和各种细胞器膜上的磷脂中的高价不饱和酸，形成脂质自由基，引发脂质过氧化反应，使膜结构发

生改变扭曲，并影响膜上功能蛋白的位置和结构，最终导致膜的完整性遭到破坏，膜的流动性下降，通透性增加，容量调节功能及离子转运功能障碍，引起结肠组织的氧自由基脂质过氧化损伤。SOD是存在于生物体内的重要抗氧化酶，能有效的清除氧自由基，SOD能活化O_2，形成H_2O_2、H_2O_2R、ROOH，它们可以与GSH在GSH-Px的作用下形成H_2O、RH和毒性较小的ROH，从而达到清除ORF的目的。所以SOD、GSH-Px的活性反映了机体清除ORF的能力[24-26]。夏剑等[27]证实姜黄素可以有效提高SOD、GSH-Px的活性，减轻溃疡性结肠炎大鼠的结肠炎症。

Sugimoto等[28]报道在三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎模型中用0.5%、2.0%、5.0%的姜黄素饲喂大鼠，大鼠结肠炎的组织病理学改变明显减轻，体重消耗也改善。过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(PPAR-γ)是由配体激活的转录因子，参与炎症、免疫反应的调节，具有抑制炎性反应的作用，可能参与了溃疡性结肠炎肠道炎症的调控[29]。Zhang等[30]发现姜黄素可通过诱导肠上皮细胞PPAR-γ及其内源性配体15-脱氧前列腺素J2(15d-PGJ2)表达，抑制大鼠实验性结肠炎症，推断姜黄素最终可能是通过PPAR-γ发挥作用。

4 临床应用

Sharma等[31]用姜黄素提取物(包含姜黄素36 mg～180 mg)治疗15例对标准化学治疗方案耐药的晚期直肠癌患者，疗程4个月，摄入36 mg姜黄素29 d时可以观察到患者淋巴细胞的谷胱甘肽S-转移酶活性降低59%，但是增加姜黄素剂量，谷胱甘肽S-转移酶活性无明显变化。Cheng等[32]报道在6例胃肠上皮化生患者的前瞻性Ⅰ期临床试验中，患者连续应用姜黄素剂量高达8000 mg/d 3个月，结果显示姜黄素对人体无毒性，安全性较高。姜黄素在临床应用中显示了良好的应用价值。

5 研究展望

现已证实姜黄素具有抗消化道肿瘤、抗炎和肝脏保护等多种生物活性。同时，姜黄素还具有来源广泛、价格低廉、安全性高、无毒和不良反应小等优点，使得其具有很大的开发和成为新药的潜力，因此姜黄素已成为当前研究的热点，有必要进行深入而广泛的研究。

参 考 文 献

1 Doger FK, Meteoglu I, Ozkara E, et al. Expression of NF-kappaB in Helicobacter pylori infection. Dig Dis Sci, 2006, 51: 2306-2309.

2 Sintara K, Thong-Ngam D, Patumraj S, et al. Curcumin suppresses gastric NF-kappaB activation and macromolecular leakage in Helicobacter pylori-infected rats. World J Gastroenterol, 2010, 16: 4039-4046.

3 Loercher A, Lee TL, Ricker JL, et al. Nuclear factor-kappaB is an important modulator of the altered gene expression profile and malignant phenotype in squamous cell carcinoma. Cancer Res, 2004, 64: 6511-6523.

4 卢明东，李丕宏，杜晓群，等. 姜黄素对胃癌MGC-803细胞株增殖及其核因子κB表达的影响. 中国全科医学，2010，13：3441-3443.

5 Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. Cancer Lett, 2008, 269: 199-225.

6 姜奎，刘江月，刘同美，等. 胃癌组织中核因子κB和环氧合酶2的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系. 中国全科医学，2010，13：3391-3393.

7 Rao CV. Regulation of COX and LOX by curcumin. Adv Exp Med Biol, 2007, 595: 213-226.

8 Bruck R, Ashkenazi M, Weiss S, et al. Prevention of liver cirrhosis in rats by curcumin. Liver Int, 2007, 27: 373-383.

9 Park EJ, Jeon CH, Ko G, et al. Protective effect of curcumin in rat liver injury induced by carbon tetrachloride. J Pharm Pharmacol, 2000, 52: 437-440.

10 Iyer P, Zekri AR, Hung CW, et al. Concordance of DNA methylation pattern in plasma and tumor DNA of Egyptian hepatocellular carcinoma patients. Exp Mol Pathol, 2010, 88: 107-111.

11 单路娟，邱阳，郭慧淑，等. 姜黄素对肝癌细胞株SMMC-7721凋亡的研究. 大连医科大学学报，2009，31：142-144.

12 贺庆芝，曾怀才，于伟霞，等. 姜黄素致HepG-2细胞的凋亡作用及对bcl-2/bax表达的影响. 实用医学杂志，2010，3：358-360.

13 Rong YP, Bultynck G, Aromolaran AS, et al. The BH4 domain of Bcl-2 inhibits ER calcium release and apoptosis by binding the regulatory and coupling domain of the IP3 receptor. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106: 14397-14402.

14 Ortiz C, Cardemil L. Heat-shock responses in two leguminous plants: a comparative study. J Exp Bot, 2001, 52: 1711-1719.

15 Verkhratsky A, Toescu EC. Endoplasmic reticulum Ca(2+) homeostasis and neuronal death. J Cell Mol Med, 2003, 7: 351-361.

16 Chang YJ, Chiu CC, Wu CH, et al. Glucose-regulated protein 78 (GRP78) silencing enhances cell migration but does not influence cell proliferation in hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol, 2010, 17: 1703-1709.

17 Chang YJ, Tai CJ, Kuo LJ, et al. Glucose-regulated protein 78 (GRP78) mediated the efficacy to curcumin treatment on hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol, 2011, 18: 2395-2403.

18 Zou Y, Chen Y, Jiang Y, et al. Targeting matrix metalloproteinases and endothelial cells with a fusion peptide against tumor. Cancer Res, 2007, 67: 7295-7300.

19 Lubbe WJ, Zhou ZY, Fu W, et al. Tumor epithelial cell matrix metalloproteinase 9 is a target for antimetastatic therapy in colorectal cancer. Clin Cancer Res, 2006, 12: 1876-1882.

20 Bergers G, Brekken R, Mahon G, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angrogenic switch during carcinogenesis. Nature Cell Biol, 2006, 2: 744-747.
21 Yamauchi T, Watanabe M, Kubota T, et al. Cyclooxygenase-2 expression as a new marker for patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum, 2002, 45: 98-103.
22 Kunnumakkara AB, Diagaradjane P, Harikumar KB, et al. Curcumin sensitizes human colorectal cancer to capecitabine by modulation of cyclin D1, COX-2, MMP-9, VEGF and CXCR4 expression in an orthotopic mouse model. Int J Cancer, 2009, 125: 2187-2197.
23 Jaiswal AS, Marlow BP, Gupta N, et al. Beta-catenin-mediated transactivation and cell-cell adhesion pathways are important in curcumin (diferuylmethane)-induced growth arrest and apoptosis in colon cancer cells. Oncogene, 2002, 21: 8414-8427.
24 Camp DM, Loeffler DA, LeWitt PA. L-DOPA does not enhance hydroxyl radical formation in the nigrostriatal dopamine system of rats with a unilateral 6-hydroxydopamine lesion. J Neurochem, 2000, 74: 1229-1240.
25 Wei T, Ni Y, Hou J, et al. Hydrogen peroxide-induced oxidative damage and apoptosis in cerebellar granule cells: protection by ginkgo biloba extract. Pharmacol Res, 2000, 41: 427-433.
26 Zhou LJ, Zhu XZ. Reactive oxygen species-induced apoptosis in PC12 cells and protective effect of bilobalide. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 293: 982-988.
27 夏剑, 邓长生. 姜黄素对溃疡性结肠炎大鼠模型的疗效评价及其作用机制. 医学新知杂志, 2007, 17: 73-76.
28 Sugimoto K, Hanai H, Tozawa K, et al. Curcumin prevents and ameliorates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. Gastroenterology, 2002, 123: 1912-1922.
29 Bassaganya-Riera J, Hontecillas R. CLA and n-3 PUFA differentially modulate clinical activity and colonic PPAR-responsive gene expression in a pig model of experimental IBD. Clin Nutr, 2006, 25: 454-465.
30 Zhang M, Deng C, Zheng J, et al. Curcumin inhibits trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in rats by activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. Int Immunopharmacol, 2006, 6: 1233-1242.
31 Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, et al. Pharmacodynamic and pharma okinetic study of oral curcuma extract in patients with colorectal cancer. Clin Cancer Res, 2001, 7: 1894.
32 Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. Phase Ⅰ clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. Anticancer Res, 2001, 21: 2895.

(收稿日期:2011-06-27)
(本文编辑:王立明)

(上接第350页)

9 Parham DM, Kelly DR, Donnelly WH, et al. Immunohistochemical and ultrastructural spectrum of hepatic sarcomas of childhood: evidence for a common histogenesis. Mod Pathol, 1991, 4: 648-653.
10 Sowery RD, Jensen C, Morrison KB, et al. Comparative genomic hybridization detects multiple chromosomal amplifications and deletions in undifferentiated embryonal sarcoma of the liver. Cancer Genet Cytogenet, 2001, 126: 128-133.
11 Lepreux S, Rebouissou S, Le Bail B, et al. Mutation of TP53 gene is involved in carcinogenesis of hepatic undifferentiated (embryonal) sarcoma of the adult, in contrast with Wnt or telomerase pathways: an immunohistochemical study of three cases with genomic relation in two cases. J Hepatol, 2005, 42: 424-429.
12 Pachera S, Nishio H, Takahashi Y, et al. Undiferentiated embryonal sarcoma of the liver: case report and literature survey. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008, 15: 536-544.
13 贾守洪, 彭彬, 王义, 等. 9例肝脏未分化胚胎性肉瘤的影像及病理特点分析. 重庆医学, 2010, 39: 978-980.
14 Gourgiotis S, Moustafellos P, Germanos S. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in adult. Surgery, 2008, 143: 568-569.
15 Lenze F, Birkfellner T, Lenz P, et al. Undiferentiated embryonal sarcoma of the liver in adults. Cancer, 2008, 112: 2274-2282.
16 Sharifan NA, Muhaizan WM, Rahman J. Fine needle aspiration cytology of undifferentiated embryonal sacoma of the liver: a case report. Malays J Pathol, 1999, 21: 105-109.
17 Garcia-bonafe M, Allende H, Fantova MJ, et al. Fine needle aspirationytology of undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: A case report. Acta Cytol, 1997, 41: 1273-1278.
18 Perez-Gomez RM, Soria-Cespedes D, de Leon-Bojorge B, et al. Diffuse membranous immunoreactivity of CD56 and paranuclear dot-like staining pattern of cytokeratins AE1/3, CAM5.2, and OSCAR in undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2011, 18: 195-198.
19 Houry S, Gharbi L, Huguier M, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma in the liver of adults. Presse Med, 1998, 27: 518-520.
20 Liu WY, Lou JR, Xing Y, et al. Evaluation of hepatic alveolar echinococcosis with multislices spiral CT. Chin J Radiol, 2005, 39: 8602-8631.
21 Almogy G, Liebennan S, Gips M, et al. Clinical outcomes of surgical resections for primary liver sarcoma in adults: results from a single centre. Eur J Surg Oncol, 2004, 30: 421-427.
22 Baron PW, Majlessipour F, Bedros AA, et al. Undiferentiated embryonal sarcoma of the liver successfully treated with chemotherapy and liver resection. J Gastrointest Surg, 2007, 11: 73-75.
23 Li XW, Gong SJ, Song WH, et al. Undifferentiated liver embryonal sarcoma in adults: a report of four cases and literature review. World J Gastroenterol, 2011, 16: 4725-4732.
24 Bisogno G, Pilz T, Perilongo G, et al. Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood: a curable disease. Cancer, 2002, 94: 252-257.
25 Kelly MJ, Martin L, Alonso M, et al. Liver transplant for relapsed undifferentiated embryonal sarcoma in a young child. J Pediatr Surg, 2009, 44: 1-3.

(收稿日期:2011-09-28)
(本文编辑:周骏)