

姜黄素的药理作用研究概况

中山大学生物系药理室(510275) 许实波* 唐孝礼

摘要 姜黄素的毒性很低,并具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、降血脂等多方面的药理作用。本文概述近年姜黄素药理作用及其作用机理的研究进展。

姜科姜黄属植物姜黄 *Curcuma longa* L. (*C. domestica* Valet.) 是一种常用中药,药用其根茎。常与同属植物郁金 *C. aromatica* Salisb. 相混用。味辛、苦,性温,无毒。能活血、行气、通经、止痛。主治心腹痞满胀痛,跌打损伤,痈肿,黄疸等。从姜黄中提取得到的一种酚性色素称姜黄素(Curcumin),已广泛用作食品添加剂和染料。姜黄素的毒性很低,小鼠灌胃的 $LD_{50} > 2g/kg$ 。姜黄素口服由肠粘膜吸收,吸收率与剂量无关;吸收后主要由粪便排出^[1]。对其药代动力学未见报道。关于姜黄素的药理作用研究,国内外已有很多报道,本文简述近年药理研究概况。

一、抗炎作用 Satoskar等将姜黄素作为非甾醇类抗炎药应用于临床,有良好效果^[2]。Srihari Rao等研究姜黄素及其类似物的抗炎活性,有对抗角叉菜胶诱发的大鼠脚趾肿胀,在30mg/kg范围内有剂量依赖性,而剂量在60mg/kg时,则抑制这种抗炎作用。姜黄素钠(Sodium Curcuminat, NaC)可逆地抑制尼古丁、乙酰胆碱(Ach)、5-羟色胺(5-HT)、氯化钡($BaCl_2$)及组胺诱发的离体豚鼠回肠收缩,类似于非甾醇类抗炎药^[3]。Eodhar等对18名已确诊为风湿性关节炎病人做短期双盲交叉研究结果表明,无论客观还是主观的指标,姜黄素都具有显著的抗炎效果:1200mg/d能改善病人腿早晨僵硬,延长步行时间、减轻关节肿胀^[4]。

二、抗肿瘤作用 Kuttan等用姜黄的乙醇提取物(含姜黄素)作试验,发现此提取物对有外在癌性损伤的癌症病人,能使其全身症状减轻,90%的病人降低病灶发臭,几乎所有病例都减轻瘙痒;有许多病人其药理效应能持续好几个月^[5]。他们用鼠Dalton氏淋巴瘤细胞进行组织培养及在体实验,其醇提取物能抑制癌细胞生长。在0.4mg/ml时能抑制中国仓鼠卵巢细胞生长,并对淋巴细胞和Dalton氏淋巴瘤细胞具有细胞毒性作用。研究表明,提取物的活性成分是姜黄素,它能减少动物肿瘤的生长^[6]。在巴豆油促进下,7,12-二甲基苯蒽能诱发小鼠产生乳头癌,姜黄素可明显减少在此情况下乳头癌产生的机会,也能抑制由20-甲基氯蒽诱导的肿瘤的形成^[7]。Nagabhusan等的实验表明,环境中许多突变原的致突变作用,姜黄素可能改变了突变原的代谢激活,因而降低了突变原的毒性,意即减少了突变原致癌的可能性^[8]。TPA(12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate)类诱癌剂能激活表皮鸟苷酸脱羧酶,诱导表皮DNA合成,促进皮肤肿瘤的产生,姜黄素能抑制TPA的诱癌作用。当局部应用10 μ mol姜黄素时,对由5nmol TPA诱发的鸟苷酸脱羧酶活性的抑制率达91%;10 μ mol的姜黄素与2nmol的TPA一起局部应用,对TPA激发的³H-胸腺嘧啶嵌入表皮DNA中的抑制率为49%,其抑制率与浓度有关^[9]。因此,姜黄素可能作为一种抗癌剂。

* Address: Xu Shi-bo, Laboratory of Pharmacology, Department of Biology, Zhongshan University, Guangzhou

三、抗氧化作用 作者以脂质氧化时产生丙二醛为指标,用NIH小鼠作试验,发现姜黄素对脑、心、肝、肾、脾等组织都有显著的抗氧化作用。Shalini等以脂质过氧化诱导DNA损伤为指标,发现400 $\mu\text{mol/L}$ 的姜黄素就能抑制脂质过氧化作用^[10]。

四、对心血管系统的影响 姜黄素静脉注射对血压没有明显影响,对肾上腺素、组胺和乙酰胆碱引起的血压亦无明显影响^[11]。何高琴等发现用姜黄素灌胃能对抗垂体后叶素静注引起的大鼠心电图S-T、T波变化,用灌服给药还能增加小鼠心肌营养性血流量^[12、13]。姜黄素对血小板聚集功能有很明显的抑制作用,并提高纤溶活性,因而有抗动脉粥样硬化作用,可能有防止或减轻心肌梗塞的发生^[14]。

五、降血脂作用 姜黄素对实验性高脂血症大鼠和兔都有明显的降血浆总胆固醇和 β -脂蛋白的作用,并能降低肝胆固醇,纠正 α -和 β -脂蛋白比例失调,但对内源性胆固醇无影响;对降血浆甘油三酯的作用更为显著,能使血浆中甘油三酯降低至正常水平以下^[14~16]。高蔗糖饮食能引起大鼠产生高脂血症,姜黄素能对抗此高脂血症产生^[17]。灌服姜黄素能降低肝重,减少肝中甘油三酯、游离脂肪酸、磷脂含量及血清总甘油三酯、VLDL+LDL甘油三酯、HDL甘油三酯、VLDL+LDL胆固醇和血中游离脂肪酸的含量,也能提高血清总胆固醇和HDL胆固醇含量^[17]。

六、光效应 姜黄素在通常情况下杀菌能力比较弱,但当给予光照射,微克当量的姜黄素就显示出很强的光毒性反应。革兰氏阴性菌对于姜黄素光毒性的抵抗力比革兰氏阳性强,姜黄素的这种光毒性只有在有氧情况下才能产生,其机理可能与过氧化氢的产生有关^[18]。Tonnesen等也以细菌作为指标系统研究了姜黄素的光生物活性:当用可见光照射时,姜黄素在很低的浓度下就对伤寒杆菌和大肠杆菌有光毒性作用,因此,姜黄素可能作为一种光敏化药物应用于牛皮癣、癌症、细菌和病毒性疾病等的光疗^[19]。姜黄素还能对易光解的药物起稳定作用。Tonnesen等将溶于PEG400中的姜黄素加入血清样品中,血清中再分别加入几种易光解的药物,血清样品光照后,再利用高压液相层析技术分析样品中未分解的易光解药物含量,结果姜黄素对于血清中的呋喃苯氨酸和氯硝基安定有轻微的稳定作用,而对硝苯吡啶的光稳定作用特别强,使它的半衰期延长6倍,所以在临床应用中可以将姜黄素与硝苯吡啶一起应用来增强后者的疗效^[20]。

七、关于姜黄素的作用机理 姜黄素产生药理作用的一个重要机理是清除对机体有毒害作用的自由基。在受刺激的多形核白细胞系统中,姜黄素清除 OH^- 自由基的作用比VC弱,但强于VE;在Fenton反应中,姜黄素具有极强的 OH^- 自由基清除作用,清除率69%^[21];当有过氧化氢存在时, Fe^{2+} 能通过Fenton反应产生 OH^- 自由基,而姜黄素能阻止 Fe^{3+} 转化为 Fe^{2+} 而减少 OH^- 自由基生成^[22]。姜黄素也能清除过氧化过程中氧自由基。高浓度的姜黄素是一种很好的 OH^- 自由基清除剂,但低浓度能激活Fenton反应系统而使 OH^- 自由基产生增加;姜黄素对过氧化物也有很强的清除作用^[23]。

对于姜黄素的其他作用机理,也有比较深入的研究。Gupta等发现,姜黄素引起胃溃疡是由于减少了胃分泌物中粘蛋白成分的含量,用肾上腺素能、胆碱能、色胺能、组胺能受体拮抗剂预处理可产生部分保护作用。用甲硫米特(抗组胺药)预处理可完全防止胃损害及防止粘蛋白分泌减少^[24]。姜黄素抑制由ADP、肾上腺素变应原等引起的血小板聚集,增加 PGI_2 的生成,因而它能抗血栓形成和抗风湿性关节炎^[25]。Nagner等发现,姜黄素能抑制PGs的生物合成^[26]。Srivastava等的研究表明姜黄素抑制PGs的合成(下转第139页)

- 157
- 19 Kulkova V V, et al. *Khim Prir Soedin*, 1983, 72
- 20 Samikov K, et al. *Khim Prir Soedin*, (a) 1986, 5 : 622, (b) 1982, 644; (c) 1986, 2 : 251
- 21 Abdulleava D, et al. *Ibid*, 1983, 4 : 488
- 22 Kulkova V V, et al. *Ibid*, (a) 1985, 2 : 153; (b) 1986, 3 : 352
- 23 Moiseeva G P, et al. *Ibid*, 1986, 3 : 345
- 24 Nabiev A et al. *Ibid*, (a) 1982, 528; (b) 1986, 5 : 620
- 25 Nakhatov I, et al. *Ibid*, 1983, 6 : 747
- 26 Nasirov S M, et al. *Chemistry of Natural Compounds*, 1988, 23 : 721
- 27 Manske RHE, et al. *The Alkaloids Vol 41*. New York, Academic Press, 1973, 347
- 28 Shakirov R, et al. *Chemistry of Natural Compounds*, 1980, 16 : 1
- 29 Masamune T, et al, *Tetrahedron*, 1967, 23 : 1591
- 30 龚运淮.天然有机化合物¹³C核磁共振化学位移, 昆明市: 云南科技出版社, 1986.219
- 31 Eggert H, et al. *J Org Chem*, (a) 1976, 41, 71, (b) 1973, 38 : 3788
- 32 Bird G J, et al. *Aust J Chem*, (a) 1979, 32 : 797; (b) 1979, 32 : 579
- 33 Usubillaga A, et al. *Phytochemistry*, 1988, 27 : 3024
- 34 周长山, 等. *中草药*, 1990, 21(3) : 2
(1990年6月15日收稿)

(上接第141页)用比布洛芬弱,它是作为溶酶体膜稳定剂和氧化磷酸化解偶联子而起作用;同时,他们还发现高剂量姜黄素刺激肾上腺释放内源性皮质激素^[27]。总之,姜黄素的作用机理是:清除自由基和过氧化物、稳定生物膜、使氧化磷酸化解偶联、抑制PGs的生物合成(促进PGI₂的合成)。这些基本上可以解释姜黄素所产生的上述各种药理作用。

参 考 文 献

- 1 Ravindranath V, et al. *Toxicol*, 1981/1982, 22(4) : 337
- 2 Satoskar R R, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1986, 24(12) : 651
- 3 Srihari R, et al. *Indian J Med Res*, 1982, 75(Apr) : 574
- 4 Deodhar S D, et al. *Indian J Med Res*, 1980, 71(Apr) : 632
- 5 Kuttan R, et al. *Tumor*, 1987, 73(1) : 29
- 6 Kuttan R, et al. *Cancer Lett*, 1985, 29(2) : 197
- 7 Soudamini K K, et al. *J Ethnopharmacol*, 1989, 27(1-2) : 227
- 8 Nagabhushan M, et al. *Food Chem Toxicol*, 1987, 25(7) : 545
- 9 Huang Mou-ruan, et al. *Cancer Res*, 1988, 48(21) : 5941
- 10 Shalini V K, et al. *Mol Cell Biochem*, 1987, 77(1) : 3
- 11 Srimal R C, et al. *J Pharm*, 1973, 25(6) : 447
- 12 何高琴, 等. 全国第一届心血管药理学专业学术会议论文摘要汇编, 1980, 21
- 13 何高琴, 等. *重庆医学院学报*, 1979, (1) : 86
- 14 薛春生, 等. *新医药学杂志*, 1978, (9) : 59
- 15 Rao D S, et al. *J Nutr*, 1970, 100 : 1307
- 16 Pachauri S E, et al. *Indian J Med Res*, 1970, 5(1) : 27
- 17 Srivastava R, et al. *Indian J Med Res*, 1985, 81(Feb) : 215
- 18 Dahl D, et al. *Arch Microbiol*, 1989, 151(2) : 183
- 19 Tonnesen H H, et al. *J Pharm Sci*, 1987, 76(5) : 371
- 20 Tonnesen H H, et al. *Int J Pharm (Amst)*, 1988, 41(1/2) : 75
- 21 Zhao Bao-lu, et al. *Cell Biophys*, 1989, 14(2) : 175
- 22 Kunchandy J, et al. *Int J Pharm*, 1989, 57(2) : 173
- 23 Kunchandy J, et al. *Int J Pharm*, 1990, 58(3) : 237
- 24 Gupta B, et al. *Indian J Med Res*, 1980, 71(May) : 806
- 25 Srivastava R, et al. *Arzneim-Forsch*, 1986, 36(4) : 715
- 26 Wagner H, et al. *Planta Med*, 1986, 52(3) : 184
- 27 Srivastava R, et al. *Indian J Med Res*, 1985, 81(Feb) : 215

(1990年4月28日收稿)