文章编号:2095 - 1116(2013)04 - 0417 - 05

· 研究综述 ·

姜黄素治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展

宋露萍 综述,廖端芳 审校
(湖南中医药大学药学院药理实验室,湖南 长沙 410208)

摘 要: 姜黄素(curcumin)是从姜黄(rhizoma curcumae longae)中提取的一种多酚类活性成分,有广泛的药理作用,包括抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗菌、降血脂、降血压和神经保护等作用。动脉粥样硬化的防治与抗炎、抗氧化和降血脂有关。本文将从姜黄素在抗炎、抗氧化、降血脂等方面的药理作用出发,总结姜黄素在治疗心血管疾病的研究现状,并展望姜黄素在治疗动脉粥样硬化性心血管疾病方面的应用前景。

关键词: 姜黄素; 动脉粥样硬化; 抗炎; 抗氧化; 血脂
中图分类号:R363 **文献标识码:**A

近年来,由于经济的迅速发展、生活水平的不断提高,动脉粥样硬化性心血管疾病的发生率和死亡率呈不断上升趋势。目前,降低脂质水平、升高高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)和抗炎仍然是防治动脉粥样硬化(atherosclerosis,As)性心血管疾病的最主要措施。姜黄素(curcumin)是从姜黄中提取的天然色素,也是几乎所有姜科植物都含有的一种重要活性成分,具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗肿瘤、降血压、防治气管炎、关节炎和神经保护等多种生理活性和药理作用。1985 年,Sirvastava 等[1]首次证明姜黄素具有抗心血管疾病的作用。2005 年,Olszanecki 等[2]首次发表文章证明姜黄素对载脂蛋白 E/低密度脂蛋白受体双基因敲除老鼠(apoE/LDLR-knockout mice)有抗动脉粥样硬化的作用。

动脉粥样硬化的发生和发展与炎症和脂质浸润有着紧密的联系,本文将从姜黄素在抗炎、抗氧化、降血脂等方面的药理作用出发,总结其研究现状,并展望姜黄素在治疗动脉粥样硬化方面应用前景。

1 抗 炎

动脉粥样硬化的炎症学说(Inflammatory Hypothesis)是由德国病理学家 Virchow 于 1856 年提出的。研究显示,动脉粥样硬化的病理变化具有炎症的基本特征,存在变质、渗出和增生,包括内皮细胞功能的紊乱,炎性细胞的浸润和平滑肌细胞的增生等[3]。1984 年,姜黄素作为有效的非甾体消炎药物进入到 I 期临床试验。近年来,姜黄素在治疗炎症方面取得了重大的进展,包括关节炎[4]、结肠炎[5]、牙周病[6]等方面。

在姜黄素对炎症因子的影响方面,许灿新等[7]证实姜黄素能阻断内皮细胞炎症因子核因子-κB(nuclear factor-kappaB,NF - κB)通路,减少培养的人内皮细胞中白介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)诱导的内皮脂酶的表达,抑制胆固醇诱导的血管平滑肌细胞增殖[8]。NF-κB 是治疗动脉粥样硬化一个重要的作用靶点[9]。Jain 等[10]分别在细胞和动物的糖尿病模型中证明,姜黄素均能使白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)水平降低。这些炎症介质水平的升高,都能导致动脉粥样硬化更加严重。在细胞实验研究中表明,姜黄素一方面能抑制 TNF-α 激活的 NF-κB 信号通路,从而减少炎症因子的表达[11]。另一方面,姜黄素能抑制促蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)通路,调控炎症的发生发展[12]。最近研究表明,姜黄素对反复暴露在汽车尾气颗粒物环境下所致的心肺损伤有保护作用,涉及抗炎的作用机制为阻止 TNF-α 的释放[13]。另有报道[14]姜黄素抗炎的机制为激活或上调 γ 型

收稿日期:2013 - 03 - 25
基金项目:国家自然科学基金项目(81173047).
作者简介:宋露萍,硕士研究生,研究方向:心血管药理,E-mail:SLP198906@163.com.通讯作者廖端芳,博士,教授,博士生导师,研究方向:心血管药理,E-mail:dfliao@yahoo.com.

过氧化体增殖物激活型受体(Peroxisome Proliferator-activated Receptor-γ PPAR-γ)。PPAR-γ 的主要功能是调节基因的转录活性,具有一定的抗炎作用。PPAR 激活剂能抑制平滑肌细胞表达环氧酶-2(Cyclooxygenase-2 COX-2)和 IL-6,抑制单核细胞分泌 TNF-α 和白细胞介素-2(Interleukin-2 IL-2)等作用[15]。姜黄素对炎症细胞也有一定的影响。Soetikno 等[16]实验揭示姜黄素能阻止巨噬细胞渗透至内膜,从而减少一些炎症因子,缓解病变的进程。Akazawa N 等[17]研究发现姜黄素能加强绝经期妇女内皮细胞的功能。Wongcharoen 等[18]在研究姜黄素类化合物对心脏搭桥术后心肌梗死发生率的改善作用中发现,姜黄素对 C 反应蛋白(C react protein CRP)、血浆丙二醛(Malondialdehyde MDA)有抑制作用,能降低术后心肌梗死的发生率。推测可能与姜黄素抗炎和抗氧化作用有关。CRP 参与动脉粥样硬化的炎症反应调节,并且可作为炎症标志物之一,能增加人内皮细胞中纤溶酶原激活物抑制剂-1 的表达[19],CRP 水平与动脉粥样硬化的严重程度、活动度及预后密切相关[20]。在链脲佐菌素(Streptozocin STZ)所致的糖尿病性心肌病(Diabetic Cardiomyopathy DCM)大鼠模型中,姜黄素能对抗心肌功能受损,减少心肌纤维化和晚期糖基化终末产物(Advanced glycation end products AGEs)的聚集,抑制炎症的发展,对 DCM 大鼠显示很好的疗效,其作用机制可能与 Akt/GSK-3β 信号通路有关[21]。

慢性炎症在动脉粥样硬化病变过程中扮演着一个重要的角色。在 As 病变发生发展过程中,从脂质条纹到纤维斑块和粥样斑块,始终都有各种炎症细胞和大量的炎症介质参与。因此抗炎成为治疗 As 的一个重要出发点。虽然关于姜黄素抗炎的研究的相关报道很多,但是姜黄素抗动脉粥样硬化的作用机制还有很多尚未明确,且离临床还有一定的距离,有待进一步的研究。

2 抗氧化

Steinberg 在 1983 年提出动脉粥样硬化的氧化学说(oxidative hypothesis)认为:低密度脂蛋白(low-ensity lipoprotein, LDL)的氧化产生的氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)是动脉粥样硬化病变发生的中心环节[3]。

姜黄素能降低 LDL 被氧化的敏感性[22]。Kang 等[23]实验证明姜黄素能够通过抑制凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(lectins sample oxidized low density lipoprotein receptor 1, LOX-1)的表达和激活 PPAR-γ,减少肝星状细胞中的 ox-LDL。氧化作用无时无刻不在影响着生物体内的生理病理过程。很多研究表明内皮型-一氧化氮合酶(endothelial Nitric Oxide Synthasee eNOS)和诱导型一氧化氮合酶(inducible Nitric Oxide Synthase iNOS)在心血管疾病中扮演中重要的角色[24]。Bengmark[25]的研究证实姜黄素能下调一氧化氮合酶的活性。在人冠状动脉内皮细胞中,姜黄素能调节环氧酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)、COX-2 的表达[26]。Yang 等[27]研究发现,姜黄素能通过抑制 Notch 信号通路缓解氧化应激对人脐静脉内皮细胞的损伤。Blanquicett 等[28]验证了氧化应激(oxidative stress)可以通过抑制氧化还原转录因子降低 PPAR-γ 蛋白的表达和 PPAR 的活性。因此可以由 Siddiqui 等[14]的研究推测:姜黄素可能通过激活 PPAR-γ 来缓解氧化应激。此外,有实验表明姜黄素能通过调节肝核转录因子和热休克蛋白 70(heat shock proteins 70, HSP 70)来缓解氧化应激对鹌鹑鸟的损伤[29]。Quiles 等[30]在研究姜黄素抗氧化作用试验中,与姜黄素组相比较,新西兰大白兔对照组的血浆脂质过氧化物水平高,而 α-视黄醇和辅酶 Q10 水平低,且姜黄素组脂质条纹的损伤较小。人血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)是一个有效心血管保护酶,有抗氧化作用[31],在体外实验中,姜黄素能诱导内皮细胞中 HO-1 的表达[32]。Woo 等[33]证明姜黄素能通过诱导 HO-1 的表达和减少氧化应激来保护视网膜色素上皮细胞。在小鼠糖尿病模型中,姜黄素能通过抑制蛋白激酶 C(protein Kinase, PKC)来减少超氧化物含量,从而改善内皮功能紊乱[34]。姜黄素的这一作用很可能降低糖尿病人并发症的发生率。Barzegar 等[35]从姜黄素化学结构和共轭等情况分析了其抗氧化的作用,姜黄素由于其独特的化学结构,包括 β-二元酮和若干个 π 电子,在细胞内有很强的活性氧清除能力,从而产生抗氧化的作用。

3 降血脂

高血浆胆固醇水平是冠心病和动脉粥样硬化的一个危险因素[36]。由于血浆脂质水平升高,促使大量脂质进入动脉壁,并在局部沉积聚集。LDL 是最

早确定的独立危险因素,大量证据表明血浆 LDL 水平升高与 As 发生之间的因果关系。HDL 具有防止防止内膜脂质堆积,抑制 As 病变形成的作用。因此调节血脂是治疗动脉粥样硬化的一个重要出发点。

Olszanecki 等首次发现姜黄素对 ApoE/LDLR-knockout mice 有抗动脉粥样硬化的作用,不仅影响胆固醇和甘油三酯的水平,而且影响小鼠的体重。Kim 等[37]在高脂喂养的大鼠试验中,血脂检测结果显示:与对照组相比,血清脂质中甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)分别降低 27%、33.8%、56%,而在排泄物中的 TC 和 TG 则显著升高。大量的基础和临床研究表明,HDL 具有直接的抗动脉粥样硬化和血管保护的作用[38]。Tian 等[39]在小鼠脑灌注不足的实验中证明,姜黄素能提高小鼠的认知功能,且与对照组相比,明显升高血清 HDL 的含量。该实验组在进一步研究中表明姜黄素促进胆固醇的转运,且能通过 LXR/RXR-ABCA1-apoA1 信号通路缓解脑灌注不足的状况[40],这是姜黄素作用于该信号通路的首次报道。匡双玉等[41]的研究证实姜黄素能引起血管平滑肌细胞源性荷脂细胞总胆固醇、游离胆固醇和胆固醇酯含量下降,且这种作用跟 SREBP-1 蛋白的表达上调有一定关系。Feng 等[42]在研究姜黄素对脂质代谢的试验中发现,姜黄素能抑制肠腺癌细胞(caco-2)对胆固醇的吸收,其机制可能是通过抑制小肠细胞中 NPC1L 蛋白的表达。以上这些研究结果均表明,姜黄素在治疗动脉粥样硬化方面具有正面的,积极的作用。

4 展　望

目前,降脂、升高高密度脂蛋白和抗炎仍然是动脉粥样硬化性心脑血管疾病的最主要药物防治措施。临床上常用的降脂药物如他汀类、贝特类虽然降脂效果明显,也有一定的升高高密度脂蛋白-胆固醇(High Density Lipoprotein Cholesterol HDL-C)和抗炎作用,但也还存着一些副作用。综上所述,根据姜黄素在细胞水平、动物水平以及人体试验中对其抗炎、抗氧化以及降血脂药理作用的研究进展,提示姜黄素在治疗动脉粥样硬化性心血管疾病方面是值得进行更深入的研究的。此外,由于姜黄素的低毒[43]且价格便宜等特点,可以考虑联合用药,如与降糖药联用、与抗动脉粥样硬化药联用,在发挥相同疗效的情况下,减少西药的摄入量,减少药物对人体的副作用。在进一步的研究中发现姜黄素在体内存在活性偏低、吸收少、代谢过快、生物利用率低等缺点,有研究者通过改变剂型,将姜黄素制成固体脂质纳米粒(Curcumin-solid Lipid Nanoparticles),得到姜黄素的缓释剂型以提高姜黄素的生物利用度[44]。笔者认为,可以考虑将姜黄素的结构进行修饰,通过引入新的基团或者改变双键的数量,看是否能在保留原有的药理作用的基础上改善其缺点,增加姜黄素的生物利用度。

参考文献:

[1] Srivastava R, Dikshit M, Srimal RC, et al. Anti-thrombotic effect of curcumin[J]. Thromb Res, 1985, 40: 413-417.

[2] Olszanecki R, Jawien J, Gajda M, et al. Effect of curcumin on atherosclerosis in apoE/LDL-double knockout mice [J]. J Physiol Pharmacol, 2005, 56(4): 627-635.

[3] 杨永宗,阮长耿,唐朝枢,等. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床[M]. 北京:科学出版社,2004:50-51.

[4] Buhrmann C, Mobasheri A, Matis U, et al. Curcumin mediated suppression of nuclear factor-κB promotes chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells in a high-density co-culture microenvironment[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(4): R127.

[5] Larmonier CB, Midura-Kiela MT, Ramalingam R, et al. Modulation of neutrophil motility by curcumin: implications for inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(2): 503-515.

[6] Guimaräes MR, Coimbra LS, Aquino SG, et al. Potent anti-inflammatory effects of systemically administered curcumin modulates periodontal disease in vivo[J]. J Periodontal Res, 2011, 46(2): 269-279.

[7] 许灿新,王春,廖端芳,等. 姜黄素通过阻断核因子-κB 减少培养的人内皮细胞中白介素-1β 诱导的内皮脂酶的表达[J]. 中国药理学通报,2008,24(1):75-79.

[8] Qin L, Yang Y, Tuo Q, et al. Effects and underlying mechanisms of curcumin on the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by Chol: MbetaCD [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 379 (2): 277-282.

[9] Monaco C, Paleolog E. Nuclear factor kappa B: a potential therapeutic target in atherosclerosis and thrombosis[J]. Cardiovasc Res, 2004, 61(4): 671-682.

[10] Jain SK, Rains J, Croad J, et al. Curcumin supplementation lowers TNF-α, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels

of TNF-alpha, IL-6, MCP-1, glucose and glycosylated hemoglobin in diabetic rats[J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(2): 241-249.

[11] Gonzales AM, Orlando RA. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes[J]. Nutr Metab. 2008, 5: 17.

[12] Shishodia S, Singh T, Chaturvedi MM. Modulation of transcription factors by curcumin[J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 595: 127-148.

[13] Nemmar A, Subramaniyan D, Ali BH. Protective effect of curcumin on pulmonary and cardiovascular effects induced by repeated exposure to diesel exhaust particles in mice[J]. PLoS One. 2012, 7(6): e39554.

[14] Siddiqui AM, Cui X, Wu R, et al. The anti-inflammatory effect of curcumin in an experimental model of sepsis is mediate d by up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-γ[J]. Crit Care Med, 2006, 34(7): 1874-1882.

[15] Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines[J]. Nature, 1998, 391(6662): 82-86.

[16] Soetikno V, Sari FR, Veeraveedu PT, et al. Curcumin ameliorates macrophage infiltration by inhibiting NF-kappaB activation and proinflammatory cytokines in streptozotocin induced-diabetic nephropathy[J]. Nutr Metab, 2011, 8(1): 35.

[17] Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, et al. Curcumin ingestion and exercise training improve vascular endothelial function in postmenopausal women[J]. Nutr Res, 2012, 32(10): 795-799.

[18] Wongcharoen W, Jai-aue S, Phrommintikul A, et al. Effects of curcuminoids on frequency of acute myocardial infarction after coronary artery bypass grafting[J]. Am J Cardiol, 2012, 110(1): 40-44.

[19] Chen C, Nan B, Lin P, et al. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression in human endothelial cells[J]. Thromb Res. 2008, 122(1): 125-133.

[20] Teupser D, Weber O, Rao TN, et al. No reduction of atherosclerosis in C-reactive protein (CRP)-deficient Mice[J]. J Biol Chem, 2011, 286(8): 6272-6279.

[21] Yu W, Wu J, Cai F, et al. Curcumin alleviates diabetic cardiomyopathy in experimental diabetic rats[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e52013.

[22] Ramírez-Tortosa MC, Mesa MD, Aguilera MC, et al. Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effect in rabbits with experimental atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 1999, 147(2): 371-378.

[23] Kang Q, Chen A. Curcumin eliminates oxidized LDL roles in activating hepatic stellate cells by suppressing gene expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1[J]. Lab Invest, 2009, 89(11): 1257-1290.

[24] Farhangkhoee H, Khan ZA, Mukherjee S, et al. Heme oxygenase in diabetes-induced oxidative stress in the heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 2003, 35(12): 1439-1448.

[25] Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NF kappa B, cyclooxygenase-2, lipooxygenase and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2006, 30(1): 45-51.

[26] Tan X, Poulose EM, Raveendran W, et al. Regulation of the expression of cyclooxygenases and production of prostaglandin 12 and E 2 in human coronary artery endothelial cells by curcumin[J]. J Physiol Pharmacol, 2011, 62(1): 21-28.

[27] Yang Y, Duan W, Liang Z, et al. Curcumin attenuates endothelial cell oxidative stress injury through Notch signaling inhibition[J]. Cell Signal, 2013, 25(3): 615-629.

[28] Blanquicett C, Kang BY, Ritzenthaler JD, et al. Oxidative stress modulates PPARγ in vascular endothelial cells[J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48(12): 1618-1625.

[29] Sahin K, Orhan C, Tuzcu Z, et al. Curcumin ameloriates heat stress via inhibition of oxidative stress and modulation of Nrf2/HO-1 pathway in quail[J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(11): 4035-4041.

[30] Quiles JL, Mesa MD, Ramirez-Tortosa CL, et al. Curcuma longa extract supplementation reduces oxidative stress and attenuates aortic fatty streak development in rabbits[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(7): 1225-1231.

[31] Hoekstra KA, Godin DV, Cheng KM. Protective role of heme oxygenase in the blood vessel wall during atherogenesis[J]. Biochem Cell Biol, 2004, 82(3): 351-359.

[32] Motterlini R, Foresti R, Bassi R, et al. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress[J]. Free Radic Biol Med, 2000, 28(8): 1303-1312.

[33] Woo JM, Shin SJ, Lee SJ, et al. Curcumin protects retinal pigment epithelial cells against oxidative stress via induction of hemeoxygenase-1 expression and reduction of reactive oxygen[J]. Mol Vis, 2012, 18: 901-908.

[34] Rungseesantivanon S, Thenchaisri N, Ruangvejvorachai P, et al. Curcumin supplementation could improve diabetes-induced endothelial dysfunction associate d with decreased vascular superoxide production and PKC inhibition[J]. BMC Complementary Altern Med, 2010, 10: 57.

[35] Barzegar A, Moosavi-Movahedi AA. Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity of curcumin[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26012.

[36] Navab M, Teddy ST, Van Lenten BJ, et al. The role of dysfunctional HDL in atherosclerosis[J]. J Lipid Res, 2009, 50: S145-149.

[37] Kim M, Kim Y. Hypocholesterolemic effects of curcumin via up-regulation of cholesterol 7a-hydroxylas in rats fed a high fat diet[J]. Nut Res Pract, 2010, 4(3): 191-195.

[38] Feig JE, Rong JX, Shamir R, et al. HDL promotes rapid atherosclerosis regression in mice and alters inflammatory properties of plaque monocyte-derivedcells [J]. PNAS, 2011, 108(17): 7166-7171.

[39] Tian MY, Wang LH, Yu G, et al. Curcumin preserves cognitive function and improve serum HDL in chronic cerebral hypoperfusion aging-rats [J]. Mol Neurodegener, 2012, 7(Suppl 1): S3.

[40] Tian MY, Wang LH, Yu G, et al. Curcumin promotes cholesterol efflux from brain through LXR/RXR-ABCA1-apoA 1 pathway in chronic cerebral hypoperfusion aging-rats[J]. Mol Neurodegener, 2012, 7: S7.

[41] 匡双玉,庹勤慧,廖端芳,等. 姜黄素对血管平滑肌细胞源性荷脂细胞胆固醇代谢及 SREBP－1 表达的影响[J]. 南华大学学报, 2006, 34(3): 317-319, 323.

[42] Feng D, Ohlsson L, Duan RD. Research Curcumin inhibits cholesterol uptake in Caco-2 cells by down-regulation of NPC1L1 expression [J]. Lipids Health Dis, 2010, 9: 40.

[43] Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventiveagent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions[J]. Anticancer Res, 2001, 21(4B): 2895-2900.

[44] Wang W, Zhu R, Xie Q, Enhanced bioavailability and efficiency of curcumin for the treatment of asthma by its formulation in solid lipid nanoparticles[J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 3667-3677.

(此文编辑:秦旭平)