

姜黄素对肺部疾病的作用研究进展

施婵妹 黄琨伦 闵婧琦 邓火金

摘要 姜黄素是从姜科姜黄属植物的根茎中提取的一种具有抗炎、抗氧化、抗缺血、抗肿瘤、抗纤维化等广泛药理作用的酚类化合物。近年研究发现,姜黄素对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)、支气管哮喘、肺纤维化等多种肺部疾病的多个病理生理环节有保护作用。现就其保护作用机制研究进展综述如下。

关键词 姜黄素 慢性阻塞性肺疾病 支气管哮喘 肺纤维化 急性肺损伤 肺癌

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.005

姜黄素是从姜黄类植物的根茎中提取的一种脂溶性酚性色素,是被 WHO/FDA 批准并已广泛使用的天然食品添加剂。现代药理研究发现姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤、清除氧自由基等多种药理作用,被誉为“植物黄金”。近年来姜黄素在肺部疾病中的保护作用受到国内外学者的关注,成为研究的热点,本文就此综述如下。

一、姜黄素在慢性阻塞性肺疾病中的作用

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以持续呼吸道症状和持续气流受限为特征的一种常见病,与气道和(或)肺对有害微粒或气体的异常反应有关。COPD 发病机制复杂,主要包括气道、肺实质及肺血管的慢性炎症、氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶失衡、自主神经功能失调等多种机制,并受环境和遗传的双重作用。吸烟是引起 COPD 最重要的环境因素和最主要的危险因素^[1]。吸烟引起氧化应激。氧化应激直接造成肺组织损伤,促使肺组织发生慢性炎症,并使气道重塑,引起气流受限,从而形成 COPD。由于氧化应激是烟草烟雾导致疾病的起始因素,近年来,针对氧化应激及抗氧化治疗在 COPD 中的研究日益受到重视。研究表明,姜黄素在烟草烟雾介导的氧化应激中具有多重保护作用:直接清除自由基、抑制诱导性一氧化氮合酶(iNOS)表达、活化核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)、促进多种抗氧化基因和 II 相解毒酶的转录表达等。组蛋白去乙酰化酶-2(HDAC2)是糖皮质激素治疗 COPD 患者

关键的组成部分并与 COPD 的严重程度相关。氧化应激下调 HDAC2 活性,导致糖皮质激素治疗不敏感,成为 COPD 治疗的难点和瓶颈。研究发现,姜黄素不仅通过调节 HDAC2 的表达及影响组蛋白的修饰,逆转糖皮质激素治疗的不敏感性,恢复(增强)糖皮质激素类药物的抗炎效能^[2]。而且还能抑制胰蛋白酶和烟草烟雾诱导的中性粒细胞向支气管肺泡灌洗液(BALF)中的聚集,减轻其所致的气腔增大,增强抗氧化基因的表达,减轻胰蛋白酶和烟草烟雾所致的肺气肿和气道炎症^[3]。在 COPD 模型中,姜黄素可下调 p66Shc 的表达减轻大鼠肺泡上皮的损伤^[4]。

p66Shc 是调控细胞氧化应激的关键蛋白,其介导细胞的氧化损伤。姜黄素还可通过刺激 SOC-3/JAK2/STAT 信号通路降低 COPD 大鼠肺平均动脉压和右心室肥厚指数^[5]。在一项针对轻度 COPD 患者的随机、双盲研究中,发现姜黄素可降低 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶低密度脂蛋白(AT-LDL)水平,提示姜黄素可预防 COPD 患者血管事件的发生^[6]。另外,也有临床研究表明姜黄素可降低机体氧化应激、改善肺功能及临床表现^[7,8]。氧化应激被认为是外界和内部信号引起炎性反应的一个重要组成部分,抗氧化剂不仅可保护机体免受氧化剂的直接损伤,而且可改变 COPD 的炎性反应过程。通常,天然抗氧化剂只有一个酚基或一个 β -二酮基,而姜黄素是目前发现的分子结构中唯一同时含有酚基和 β -二酮基的天然药物,独特的分子结构决定了其较其他抗氧化剂更加强大的抗氧化性能,具有潜在的临床应用和开发价值。

二、姜黄素在支气管哮喘中的作用

支气管哮喘(哮喘)是呼吸系统常见病多发病,全球患者超 3 亿,已成为影响全球的严重公共健康问题

基金项目:广东省省级科技计划项目(2014A020212627,2016A020215099)

作者单位:510280 广州,南方医科大学珠江医院

通讯作者:邓火金,电子邮箱:denghj51889@126.com

题。哮喘的本质是以嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、肥大细胞、中性粒细胞等多种细胞和细胞组分参与的具有明显异质性的气道慢性变应性炎症性疾病。这些炎症细胞活化产生大量的活性氧和活性氮造成氧化应激,氧化应激不仅可直接损伤气道,加重气道的炎症反应和气道高反应性,还可促使气道重塑,加重哮喘的严重程度并导致其难治。多项研究表明,具有抗炎、抗氧化、清除氧自由基等多种药理作用的姜黄素可以减轻气道炎症、降低气道高反应性、对抗气道重塑、改善哮喘的病理生理变化等多重作用。Chauhan 等^[9]研究发现,姜黄素通过调节哮喘小鼠 Th1/Th2 的免疫反应,抑制气道内炎症细胞集聚和气道周围平滑肌增厚、黏液分泌等重塑特征。Shakeri 等^[10]研究显示经鼻应用姜黄素所改善哮喘肺组织病理和降低气道高反应性的作用与地塞米松相当甚至更强。这为姜黄素制成气溶胶提供基础。

Chong 等^[11]研究发现姜黄素可抑制 Nox1 - GATA3 信号通路防止过敏性气道炎症的发展。姜黄素还可调节 Treg/Th17 细胞平衡,增加 Treg 细胞数量,明显减轻哮喘模型的炎症反应^[12]。还有研究证实,姜黄素可通过减少 H₂O₂、NO 的产生,减轻脂质过氧化等发挥抗氧化功能,起到平喘的作用。糖皮质激素是目前最有效且应用最广泛的哮喘抗炎药物,但由于哮喘发病机制极其复杂,加之该病又具有明显的异质性,致其治疗效果还远不尽人意,即使在英国和澳大利亚等现代医学高度发达的国家,也有超过 1/3 的哮喘患者不得求助于草本植物的治疗^[13]。姜黄素来源广泛、低毒、不良反应小,有可能成为哮喘的植物类开发药物,为广大哮喘患者带来福音。

三、姜黄素在肺纤维化中的作用

肺纤维化是一种慢性进展性肺部疾病,其病理改变是成纤维细胞的增殖与凋亡、细胞外基质的沉积与降解失衡,导致细胞外基质的沉积及肺重构。肺纤维化病因不明,致残致死率高,除行肺移植外,目前尚无确切有效的治疗方法。研究表明,氧化应激与肺纤维化的发生密切相关。姜黄素可通过抗氧化应激机制对抗肺纤维化,起到肺保护作用。Hamdy 等^[14]研究证实,姜黄素作用于肺纤维化大鼠后,其肺组织中的丙二醛(MDA)含量明显下降,还原性谷胱甘肽含量明显升高。MDA 是脂质过氧化物的裂解产物,是脂质过氧化损伤的客观指标。脂质过氧化导致细胞膜的流动性下降,致细胞功能受损。

血红素氧合酶 1 (HO - 1) 是一种具有强抗氧化

作用的应激蛋白,是进行化学防御和细胞保护的重要靶点^[15]。姜黄素是 HO - 1 的天然诱导剂,能在基因转录水平诱导多种组织细胞高效表达 HO - 1。Lee 等^[16]研究发现姜黄素可明显增加肺纤维化小鼠肺成纤维细胞 HO - 1 的表达,降低成纤维细胞内活性氧及肺组织中羟脯氨酸的水平,改善肺纤维化程度。细胞外基质及肌成纤维细胞的异常增生是肺纤维化的特征之一。转化生长因子 - β (TGF - β) 是一种细胞活动的多功能调节肽,具有活化炎症细胞、促进成纤维细胞转化为肌成纤维细胞、刺激细胞外基质沉积,减少其降解,在肺纤维化的发生和发展中起重要作用。体内、体外实验均证实姜黄素不仅能降低 TGF - β 的水平,促使肺细胞外基质降解,还能通过抑制 AP - 1 的活性,进而抑制 TGF - β 的生成及成纤维细胞的转化,逆转肺纤维化^[17]。在博来霉素诱导的大鼠肺纤维化的治疗中,姜黄素的作用与氢化可的松的作用相当^[18]。因此,姜黄素有可能成为肺纤维化治疗的一种新的辅助药物。

四、姜黄素在急性肺损伤中的作用

急性肺损伤 (ALI) 是由多种病因造成的高病死率的一种临床综合征。炎症细胞的浸润、炎症因子的释放、活性氧及自由基含量的增加引起氧化损伤,氧化损伤还可使肺表面活性蛋白 D (SP - D) 的合成、分泌及功能下降。SP - D 主要由 II 型肺泡细胞和呼吸性细支气管上 clara 细胞分泌,具有清除病原体、抑制变应原所致的变态反应、调节免疫等作用。Guzel 等^[19]研究证实,姜黄素具有保护 SP - D,提高肺泡中 SP - D 水平的作用。在 ALI 动物模型中发现姜黄素可以减少 BALF 中中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞的聚集,降低促炎症细胞因子水平,如 TNF - α 、MIP - 2 和黏附分子。姜黄素的作用包括减少支气管周围及肺泡间隔炎症细胞浸润、减轻肺泡水肿、间质纤维化、坏死和肺泡出血。总之,过度的炎症反应及氧化应激造成急性肺损伤。姜黄素抗炎、抗氧化、提高肺泡 SP - D 水平的作用在预防及治疗肺损伤中具有一定的保护作用。值得进一步研究探讨。

五、姜黄素在肺癌中的作用

世界卫生组织发布的《全球肿瘤统计报告 2014》显示,肺癌的发生率及病死率高居全球癌症的首位。在我国每年新增患癌人数及癌症死亡病例中,肺癌是最常见的癌症类型,也是癌症患者死亡的主要原因^[20]。肺癌的发生与吸烟、环境空气污染和长期慢性炎症细胞释放自由基的参与相关。大量研究表明

氧化应激在诱癌、促癌中起重要作用。研究证实姜黄素通过提高抗氧化物减轻苯并芘对鼠的致癌作用^[21]。多项研究表明姜黄素可通过 NF- κ B、AKT、JAK/STAT、Wnt 等多种途径抑制肺癌细胞的增殖。Jin 等^[22]研究发现姜黄素通过上调 miR-192-5p 和抑制 PI₃K/AKT 信号通路,抑制肺癌细胞增殖和诱导癌细胞凋亡。姜黄素还能抑制 Rac1/PAK1 通路,下调 MMP-2 和 MMP-9 起到抑制肿瘤细胞转移的作用^[23]。

酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 厄洛替尼、吉非替尼的出现,开启了表皮生长因子受体 (EGFR) 突变的非小细胞肺癌靶向治疗的新时代。然而,耐药成为制约 TKI 靶向药物疗效和影响患者生存时间的主要问题。Li 等^[24]研究证实姜黄素能克服厄洛替尼的耐药性,增强厄洛替尼对 EGFR 突变型 NSCLC 细胞的抗肿瘤作用。Lee 等^[25]研究发现姜黄素能诱导肺腺癌细胞 EGFR 的降解,对吉非替尼的抗肿瘤作用有协同效应。近年来,抗肿瘤血管生成已成为肿瘤导向治疗的靶标和肿瘤治疗的研究热点。已有研究表明姜黄素可通过抑制血管内皮细胞增殖并促进其凋亡、下调血管生成促进因子的表达、降低基质金属蛋白酶的活性等多种分子机制抑制肿瘤血管生成。综上所述,姜黄素具有抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和抑制肿瘤血管生成等多重作用。已被美国肿瘤研究所列为第 3 代抗肿瘤化学预防药物。

综上所述,姜黄素是从姜黄类植物的根茎中提取的一种天然多酚类物质,可通过影响细胞内多条信号通路的转导过程,发挥抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤等多种保护作用。但因其理化性质极不稳定,生物利用度低,限制了其在临床的应用,随着生物技术及纳米技术的广泛应用,将有望开发出高生物利用度和高稳定性的姜黄素应用于临床。

参考文献

- 1 Wang C, Xu J, Yang L, *et al.* Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131):1706-1717
- 2 Gan L, Li C, Wang J, *et al.* Curcumin modulates the effect of histone modification on the expression of chemokines by type II alveolar epithelial cells in a rat COPD model[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11:2765-2773
- 3 Suzuki M, Betsuyaku T, Ito Y, *et al.* Curcumin attenuates elastase- and cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in mice[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296(4):L614-L623
- 4 Zhang M, Xie Y, Yan R, *et al.* Curcumin ameliorates alveolar epi-

- thelial injury in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Life Sci*, 2016, 164:1-8
- 5 Lin X, Chen Y, Liu Z. Effect and its molecular mechanisms of curcumin on pulmonary artery smooth muscle cells in rat model with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Zhejiang DaXue XueBao YiXue Ban*, 2016, 45(5):469-476
- 6 Funamoto M, Sunagawa Y, Katanasaka Y, *et al.* Highly absorptive curcumin reduces serum atherosclerotic low-density lipoprotein levels in patients with mild COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11:2029-2034
- 7 Ng T P, Niti M, Yap K B, *et al.* Curcumins-rich curry diet and pulmonary function in Asian older adults[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e51753
- 8 Panahi Y, Ghanei M, Hajhashemi A, *et al.* Effects of Curcuminoids-piperine combination on systemic oxidative stress, clinical symptoms and quality of life in subjects with chronic pulmonary complications due to sulfur mustard: a randomized controlled trial[J]. *J Diet Suppl*, 2016, 13(1):93-105
- 9 Chauhan PS, Subhashini, Dash D, *et al.* Intranasal curcumin attenuates airway remodeling in murine model of chronic asthma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(1):63-75
- 10 Shakeri F, Roshan NM, Kaveh M, *et al.* Curcumin affects tracheal responsiveness and lung pathology in asthmatic rats[J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(5):981-987
- 11 Chong L, Zhang W, Nie Y, *et al.* Protective effect of curcumin on acute airway inflammation of allergic asthma in mice through Notch1-GATA3 signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2014, 37(5):1476-1485
- 12 Ma C, Ma Z, Fu Q, *et al.* Curcumin attenuates allergic airway inflammation by regulation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells (Tregs)/Th17 balance in ovalbumin-sensitized mice[J]. *Fitoterapia*, 2013, 87:57-64
- 13 Kurup VP, Barrios CS. Immunomodulatory effects of curcumin in allergy[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 52(9):1031-1039
- 14 Hamdy MA, El-Maraghy SA, Kortam MA. Modulatory effects of curcumin and green tea extract against experimentally induced pulmonary fibrosis: a comparison with N-acetyl cysteine[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2012, 26(11):461-468
- 15 Jeon WY, Shin HK, Shin IS, *et al.* Soshiho-tang water extract inhibits ovalbumin-induced airway inflammation via the regulation of heme oxygenase-1[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15(1):1-10
- 16 Lee JC, Kinniry PA, Arguiri E, *et al.* Dietary curcumin increases antioxidant defenses in lung, ameliorates radiation-induced pulmonary fibrosis, and improves survival in mice[J]. *Radiat Res*, 2010, 173(5):590-601
- 17 Hu Y, Peng J, Feng D, *et al.* Role of extracellular signal-regulated kinase, p38 kinase, and activator protein-1 in transforming growth factor-beta1-induced alpha smooth muscle actin expression in human fetal lung fibroblasts in vitro[J]. *Lung*, 2006, 184(1):33-42

(下转第 74 页)

远处转移这一特性有关,从而促进了癌细胞的大量增殖^[17]。在本实验中癌细胞增殖不受影响,或许是因为细胞模型的局限性所致。另外的一个原因或许是因为瘦素抵抗现象,即瘦素受体具有饱和性,从而导致浓度过高的瘦素因为瘦素受体的这一特性不能完全发挥作用。也或许是瘦素仅仅是在患癌的起始阶段起了一定的作用,体内过高浓度的瘦素只起到致癌的作用,而并不能促进癌细胞生长。中国台北地区 Mackay Memorial 医院的 Cheng 等^[17]研究了瘦素对 K1 细胞的迁移能力,研究发现高浓度瘦素能够提高其迁移性^[17]。本实验用不同浓度的瘦素处理 K1 细胞后划痕实验也得出瘦素能够促进 K1 细胞的迁移。肿瘤细胞穿过基膜是肿瘤细胞是否转移的关键一步,建立体外侵袭实验的细胞模型模拟肿瘤细胞在体内侵袭的生理过程,本实验结果显示瘦素促进甲状腺癌细胞的侵袭,并且随瘦素浓度的增加侵袭性增强。本实验初步探讨了瘦素对于甲状腺癌侵袭的影响,机制还尚不完全清楚,在下一步实验中还需进一步研究哪个信号通路在这一过程中起作用。

综上所述,对甲状腺癌的诊断除其他的特定肿瘤标志物外,瘦素还可作为一个相关肽辅助诊断。在临床甲状腺癌治疗中,瘦素或许可以作为一个基因治疗的靶点或是一种新药起到临床治疗作用。

参考文献

- 1 Podnos YD, Smith DD, Wagman LD, *et al.* Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope [J]. *J Surg Oncol*, 2007, 96(1): 3 - 7
- 2 Han JM, Kim TY, Jeon MJ, *et al.* Obesity is a risk factor for thyroid cancer in a large, ultrasonographically screened population [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(6): 879 - 886
- 3 Ahima RS, Flier JS. Leptin [J]. *Annu Rev Physiol*, 2000, 62(1): 413
- 4 Rehem RA, Elwafa WA, Elwafa RA, *et al.* Study of serum leptin in well - differentiated thyroid carcinoma: correlation with patient and tumor characteristics [J]. *World J Sur*, 2014, 38(10): 2621 - 2627

- 5 Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, *et al.* International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973 - 2002 [J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(5): 525 - 531
- 6 Nikiforov YE. Is ionizing radiation responsible for the increasing incidence of thyroid cancer? [J]. *Cancer*, 2010, 116(7): 1646 - 1655
- 7 Zou Z. Cancer statistics, 2014 [J]. *Ca A Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5
- 8 Wang Y, Wang W. Increasing incidence of thyroid cancer in Shanghai, China, 1983 - 2007 [J]. *Asia - Pacific Public Health*, 2015, 27(2): NP223
- 9 Li N, Du XL, Reitzel LR, *et al.* Impact of enhanced detection on the Increase in Thyroid Cancer Incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980 - 2008 [J]. *Thyroid*, 2013, 23(1): 103
- 10 Marie CS, Verkerke HP, Paul SN, *et al.* Leptin protects host cells from *Entamoeba histolytica* cytotoxicity by a STAT3 - dependent mechanism [J]. *Infect Immun*, 2012, 80(5): 1934 - 1943
- 11 Lin J, Yan GT, Hao XH, *et al.* Effect of intestinal ischemia - reperfusion injury on protein levels of leptin and orexin - A in peripheral blood and central secretory tissues [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(7): 1000 - 1004
- 12 Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? [J]. *Hormones (Athens)*, 2010, 9(2): 103 - 108
- 13 Scherer T, Buettner C. Yin and Yang of hypothalamic insulin and leptin signaling in regulating white adipose tissue metabolism [J]. *Rev Endocrine Metab Disord*, 2011, 12(3): 235 - 243
- 14 Rehem RA. Study of serum leptin in well - differentiated thyroid carcinoma: correlation with patient and tumor characteristics [J]. *World J Sur*, 2014, 38(10): 2621
- 15 Hedayati M. Leptin: a correlated peptide to papillary thyroid carcinoma? [J]. *J Thyroid Res*, 2011, 2011: 832163
- 16 Fan YL, Li XQ. Expression of leptin and its receptor in thyroid carcinoma: distinctive prognostic significance in different subtypes [J]. *Clin Endocrinol*, 2015, 83(2): 261 - 267
- 17 Cheng SP, Yin PH, Hsu TC, *et al.* Leptin enhances migration of human papillary thyroid cancer cells through the PI₃K/AKT and MEK/ERK signaling pathways [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(5): 1265 - 1271

(收稿日期: 2017 - 11 - 19)

(修回日期: 2018 - 01 - 12)

(上接第 17 页)

- 18 Xu M, Deng B, Chow YL, *et al.* Effects of curcumin in treatment of experimental pulmonary fibrosis: a comparison with hydrocortisone [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 112(2): 292 - 299
- 19 Guzel A, Kanter M, Guzel A, *et al.* Protective effect of curcumin on acute lung injury induced by intestinal ischaemia/reperfusion [J]. *Toxicol Ind Health*, 2013, 29(7): 633 - 642
- 20 Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115 - 132
- 21 Malhotra A, Nair P, Dhawan DK. Modulatory effects of curcumin and resveratrol on lung carcinogenesis in mice [J]. *Phyther Res*, 2010, 24(9): 1271 - 1277
- 22 Jin H, Qiao F, Wang Y, *et al.* Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human non - small cell lung cancer cells

through the upregulation of miR - 192 - 5p and suppression of PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(5): 2782 - 2789

- 23 Chen QY, Zheng Y, Jiao DM, *et al.* Curcumin inhibits lung cancer cell migration and invasion through Rac1 - dependent signaling pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(2): 177 - 185
- 24 Li S, Liu Z, Zhu F, *et al.* Curcumin lowers erlotinib resistance in non - small cell lung carcinoma cells with mutated EGF receptor [J]. *Oncol Res*, 2013, 21(3): 137 - 144
- 25 Lee JY, Lee YM, Chang GC, *et al.* Curcumin induces EGFR degradation in lung adenocarcinoma and modulates p38 activation in intestine: the versatile adjuvant for gefitinib therapy [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): 399 - 422

(收稿日期: 2018 - 05 - 17)

(修回日期: 2018 - 05 - 29)