

薑黃素 (curcumin) 對糖尿病腎病變的效果

文、圖 / 陳育忠

新北市兆興診所

前言

全球糖尿病(diabetes mellitus, DM)人數快速增加，從2010年2.85億人，盛行率6.4%；預估到了2030年將增加為4.39億人，盛行率提高到7.7%。2010年台灣DM盛行率為5.7%，預估2030年將會增加到6.8%；DM人口將由81.6萬人，增加到123.2萬⁽¹⁾。

心臟病死亡的人之中，60%以上和DM有關；中風死亡之中，16%與DM有關。20-74歲的族群中，DM是眼睛失明的首要原因。另外，44%末期腎病變(end-stage renal diseases, ESRD)、60%非創傷性(non-traumatic)下肢截肢(amputation)，都是DM所引起的。DM也是非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、及惡性腫瘤的重要原因之一⁽²⁾。糖尿病腎病變(diabetic nephropathy, DN)，是透析治療(dialysis)和腎臟移植(kidney transplantation)最主要的病因。

DM常伴隨有高血脂(hyperlipidemia)代謝異常，過高的低密度脂蛋白(low-density lipoproteins, LDL)堆積在腎絲球(glomeruli)，刺激間質細胞(mesangial cell)增生，增加細胞外基質(extracellular matrix, ECM)堆積，而造成腎臟損傷及腎功能衰退⁽³⁾。血脂異常雖然不是引起DM或DN的起因，但卻是影響DN病程進展的重要因素⁽⁴⁾。

薑黃(Curcuma longa)的主要活性成分薑黃素(curcumin)，屬多酚類(polyphenols)，具有多種生物活性(biological)，例如抗氧化(anti-oxidation)抗發炎(anti-inflammation)、及趨細胞凋亡(proapoptotic)等作用，對於癌症、肝病、代謝症候群(metabolic syndrome)、失智症(dementia)、DM及DN等慢性疾病，都具有潛在的療效⁽⁵⁾。本文擬從分子生物學層次，探討DN的致病機轉和薑黃素的作用標的。

DN分子醫學的致病機轉(molecular mechanisms underlying diabetic nephropathy) (圖1)

DN的早期特徵是，腎絲球過濾率(glomerular filtration rate, GFR)過高、顯微性尿白蛋白

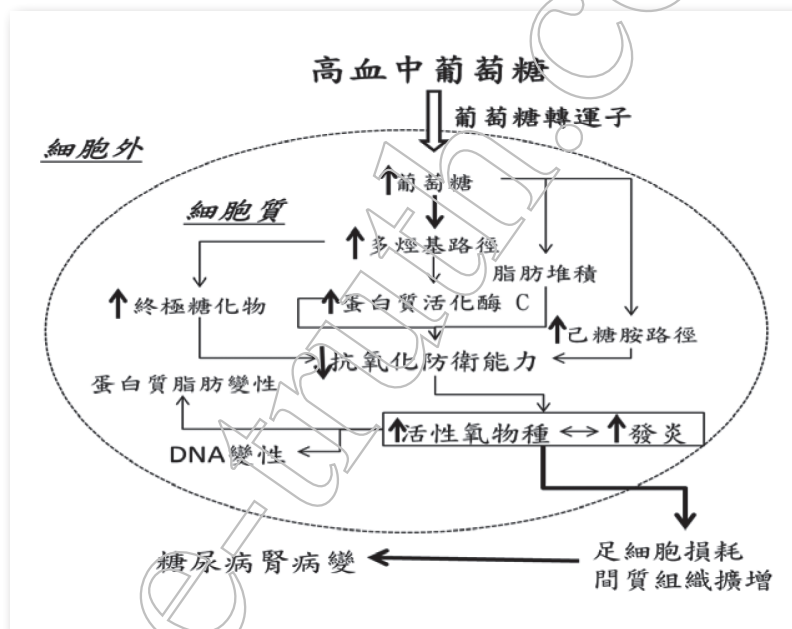


圖1 糖尿病及糖尿病腎病變的分子醫學致病機轉⁽¹⁵⁾。

(microalbuminuria)等；隨著病情發展，GFR開始逐漸下降，尿中蛋白質流失增加。DN發展到ESRD的病程長短，有很大的差異，由數年到長達數10年不等。DN主要病理變化，包括腎絲球或腎小管細胞增生(hyperplasia)或肥大(hypertrophy)、腎絲球(glomeruli)或腎小管(renal tubules)、基底膜(basement membrane)增厚、腎絲球足細胞(podocyte)受損及死亡、腎絲球及腎小管間質(tubulointerstitial)組織增生，最後腎絲球和腎小管間質產生纖維化(fibrosis)，演變成不可逆的慢性腎臟病。

高血糖引起DN的作用機轉非常多，由分子生物學層次來說，主要有5種被學術界廣為接受的致病機轉。1、葡萄糖進入多元糖基路徑(polyol pathway)；2、蛋白激酶(protein kinase)活化；3、終極糖化產物(advanced glycation end products, AGE)堆積；4、較多葡萄糖進入己糖胺(hexosamine)路徑；以及5、腎臟組織脂肪堆積⁽⁶⁾。

多元糖基路徑(polyol pathway)活化

經由葡萄糖轉運蛋白(glucose transporters, GLUT)的作用，葡萄糖進入細胞內。由GLUT-1到GLUT-14共有14個亞型，間質細胞上主要的是GLUT-1。血糖正常時，細胞內葡萄糖經由糖酵解路徑(glycolytic

pathway)，轉化成果糖-6-磷酸(Fructose-6-phosphate, F6P)和甘油醛-3-磷酸(glyceraldehyde-3-phosphate, G3P)。接著經由轉移酶(transferase)和脫磷酸酶(phosphatase)的作用，將F6P和G3P分別轉化為氨基葡萄糖-6-磷酸(glucosamine-6-phosphate)和甘油二酯(diacylglycerol, DAG)。在高血糖的環境之下，過多的葡萄糖進入多氫基路徑(polyol pathway)，藉由醛糖還原酶(aldose reductase, AR)轉化成山梨醇糖(sorbitol)，再經由山梨醇糖脫氫酶(sorbitol dehydrogenase)轉化成果糖(fructose)。多氫基路徑活化的結果，減低了還原型菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADH)及氧化型菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)，兩者是體內氧化還原作用不可或缺輔酶(cofactor)。這兩種輔酶減少使得穀胱甘肽(glutathione)減少，NADH:NAD比上升、以及一氧化氮(nitrogen oxide, NO)濃度減低等，胞內產生氧化壓力(oxidant stress)和滲透壓力(osmotic stress)。高NADH:NAD比增加DAG的合成，進而活化PKC和增加AGE的合成，最後誘導活性氧物種(reactive oxygen species, ROS)的生成⁽⁶⁾。

蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的活化

高血糖誘發蛋白激酶PKC過度表現，導致糖尿病腎絲球病變(diabetic glomerulopathy)，是DN重要的致病機轉之一。PKC過度活化的結果，影響血管通透性(permeability)及收縮性(contractility)、細胞增生(proliferation)、細胞外基質(extracellular matrix, ECM)增加，以及影響激素(hormones)或生長蛋白(growth factors)等的信號傳遞路徑。PKC過度活化和DM、DN、視網膜病變(diabetic retinopathy)、以及血管內皮細胞功能異常(endothelial dysfunction)等病理變化有密切的關聯。進食時血糖上升會刺激腸道分泌類昇糖素勝肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)，GLP-1接著刺激胰臟乙型細胞分泌胰島素及抑制昇糖素(glucagon)的分泌，以維持體內血糖濃度的穩定性。GLP-1具有抑制血管緊張素(angiotensin II, Ang II)的作用，進而抑制MAPK的活性而具有保護腎臟的功能。PKC- β 被高血糖活化之後，破壞腎絲球內皮細胞上的GLP-1接受器(GLP-1R)，GLP-1抑制Ang II活性的作用因而減弱，Ang II使得血管收縮性及蛋白質通透性因

而增強，引起尿白蛋白增加及腎絲球間質增生，造成腎絲球纖維化及GFR減少⁽⁷⁾。

終極糖化產物(advanced glycation end products, AGE)堆積

細胞內累積過多的AGE，是DN致病機轉的重要一環。還原狀態的葡萄糖，經由非酵素催化(non-enzymatic reaction)的梅納反應(Maillard reaction)，使蛋白質、脂肪和核酸(nucleic acid)等大分子發生糖化反應，這些糖化的大分子就是所謂的AGE。AGE和特殊接受器(receptors for AGE, RAGE)結合之後，活化多種信號傳遞路徑，增加ROS的生成及引起發炎反應，因而造成間質纖維化及腎絲球硬化(glomerulosclerosis)。AGE誘發ROS產生的現象，是經由活化細胞核因子-kB (nuclear factor-kB, NF-kB)、腫瘤壞死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)，而產生過多的ROS及腎絲球的硬化。因此抑制NF-kB和TNF- α 活性，將是治療DN的一個思考方向⁽⁸⁾。例如，Metformin經由抑制RAGE的表現，具有減少細胞凋亡、發炎反應、以及腎臟纖維化的效果⁽⁹⁾。

葡萄糖經由己糖胺(hexosamine)路徑代謝

細胞內過多的葡萄糖經由己糖胺(hexosamine pathway)路徑代謝，是DN另一個重要的致病機轉。高血糖狀態之下，葡萄糖糖酵解(glycolysis)的中間產物F6P，經由葡萄糖胺：果糖-6-磷酸轉氨酶(glucosamine:fructose-6-phosphate aminotransferase, GFAT)的催化作用，轉化成葡萄糖胺-6-磷酸，形成尿苷雙磷酸 β -N-醯葡萄糖胺(uridine diphospho β -N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc)，UDP-GlcNAc的N-醯葡萄糖胺(GlcNAc)再經由酵素催化轉移到細胞內蛋白質上的絲氨酸(serine)或蘇氨酸(threonine)，因此活化MAPK和c-jun 胺端蛋白激酶(c-Jun NH2-terminal kinase, JNK)、纖維蛋白溶酶原激活物(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、纖維連接蛋白(fibronectin)、以及轉化生長因子- β (transforming growth factor-1, TGF-1)的表現，而誘發發炎反應和纖維化⁽¹⁰⁾。

腎臟脂肪堆積與DN

脂肪代謝異常和腎臟脂肪堆積，是導致DN的致病機轉之一。甾醇調節要素結合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)，藉由活化成脂肪有關的基因表現，而增加脂肪的生成。胰島素、葡萄

糖、趨纖維化生長激素(profibrotic growth hormones)、趨發炎細胞素(proinflammatory cytokines)及氧化壓力等因素，都會刺激SREBP的活性⁽¹¹⁾。高血糖狀態時，由於SREBP活性增強，而增加脂肪合成，引起血脂肪異常及脂肪堆積在腎臟組織中。另外，高脂肪的食物會刺激間質細胞，增加蛋白多醣(proteoglycan)的合成。蛋白多醣結合脂肪的能力很強，因而蛋白多糖增加，會將更多的脂肪留滯在腎絲球間質組織內，造成腎絲球間質組織增生及基底膜增厚等DN的病理變化，使得尿蛋白增加及腎功能退化^(3, 12)。

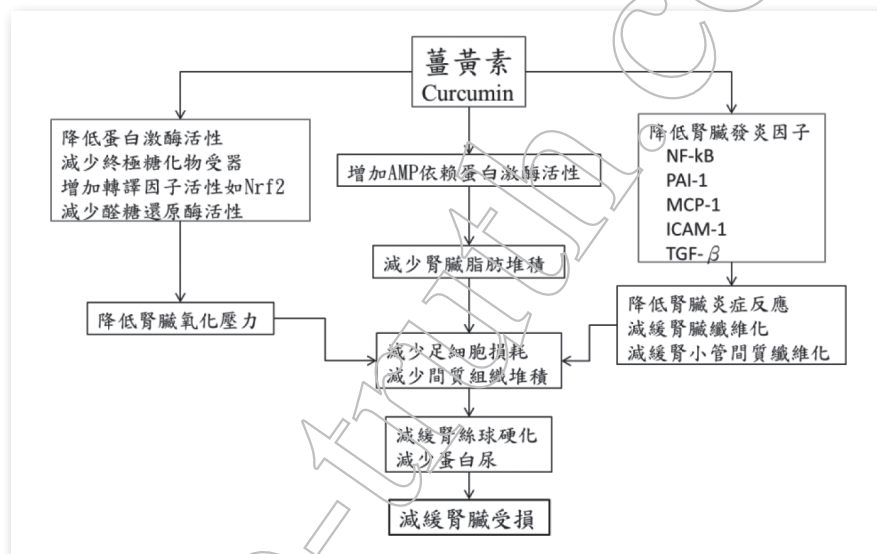


圖2 薑黃素預防及治療糖尿病及糖尿病腎病變的作用機轉⁽¹⁵⁾。

薑黃素分子生物學的作用標的(molecular targets of curcumin) (圖2)

由以上的討論可知，這些DN致病機轉的共同特點，主要都是由於高血糖刺激ROSs的生成及發炎反應，造成脫氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)、脂肪及蛋白質的變性，最終導致DN的發生。因此，消除過多的ROS緩解細胞氧化壓力及抑制異常的發炎反應，則能達到DN防治的目的。多種天然植物已經被發現具有很好的抗氧化及抗發炎能力，對於DN具有顯著的治療效果。這些天然植物不但能降血糖、降血脂、以及可緩解DN的變化速度；和現代常用來治療DM的藥物相比較，還具有費用便宜、副作用少、安全性高等優勢。薑黃就是經過許多研究證實，具有以上優勢的天然植物。薑科植物薑黃(*Curcuma longa*)的塊根和塊莖，含有大量的類薑黃素(curcuminoids)。類薑黃素中以薑黃素(curcumin, diferuloylmethane)為主佔75%之外，還有脫甲氧基薑黃素(demethoxycurcumi)，和脫雙甲氧基薑黃素(bisdemethoxycurcumin)等衍生物。類薑黃素經研究證實，具有很好的抗發炎(anti-inflammation)、抗氧化(anti-oxidation)、降血糖(hypoglycemic)、以及降血脂(hypolipidemic)作用，對於DM及其引發的DN可能具有療效，其作用機轉上得到許多研究的證實⁽¹³⁾。以

下將針對NP的致病機轉，從分子生物學層次，探討薑黃素在NP的防治效果和作用機轉。

薑黃素的抗氧化特性(antioxidant properties of curcumin)

薑黃素是一種具有特殊性的抗氧化劑，化學結構中含有多種官能基(functional groups)，包括二酮基(diketonic)、碳-碳雙鍵(C-C double bonds)、以及氫氧根(hydroxyl)-/氧甲基根(methoxyl)-苯基(phenyl groups)。薑黃素的抗氧化作用，主要就是來自於二酮基上的氫氧根和氧甲基根。薑黃素經由抑制PKC活性，減少ROS的生成，改善高血糖引起的內皮細胞功能異常(endothelial dysfunction)⁽¹⁴⁾。藉由抑制PKC活性，薑黃素可以抑制脂肪的過氧化作用(lipid peroxidation)，強化抗氧化酵素活性，進而緩解DN的惡化。

細胞與生俱來就有抗氧化的防衛系統，保護脂肪和蛋白質不會被ROS破壞。核因子類紅血球2-相關因子-2 (nuclear factor erythroid 2-related 2, Nrf2)是一種轉錄蛋白(transcription factors)，經由感受細胞氧化還原狀態，調控抗氧化作用有關的基因表現。薑黃素經由活化Nrf2的作用，得以恢復粒線體(mitochondria)功能、減輕氧化壓力、控制血糖、減少腎絲球病變和維持腎臟功能等效果⁽¹²⁾。

薑黃素能誘發間質細胞上AGE受器1 (AGE receptor 1, AGER-1)的表現，結合並清除AGE，以減

少AGE的細胞毒性。另外，AGER-1又可抑制RAGE活性，減少因AGE和RAGE結合所引起的發炎反應及氧化壓力⁽¹⁵⁾。薑黃素在高血糖的環境中，能抑制糖醛還原酶(aldose reductase)及山梨糖醇脫氫酶(sorbitol dehydrogenase)活性，減少葡萄糖進入多元烴基路徑，避免因山梨糖醇堆積而引發的ROS生成⁽¹⁶⁾。

薑黃素的抗發炎特性(anti-inflammatory properties of curcumin)

薑黃素可抑制趨發炎細胞素(proinflammatory cytokines)的產生，阻斷信號轉導及轉錄激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)，減少NF- κ B、激活蛋白-1(activator protein 1, AP-1)等趨發炎(proinflammatory)基因轉錄蛋白的表現，緩解腎臟組織的發炎反應⁽⁵⁾。薑黃素經由抑制發炎反應，能改善胰島素抗性、高血糖及高血脂等異常，改善乙型細胞分泌胰島素的功能及防止乙型細胞凋亡。臨床研究顯示，薑黃素具有預防糖尿病前症(prediabetes)發展成DM的效果⁽¹⁷⁾。慢性發炎在DN的發生和惡化中，扮演著重要的角色，其中又以過多的巨噬細胞(macrophages)侵入腎臟組織為主要的變化。薑黃素藉由抑制NF- κ B的活化，可以抑制巨噬細胞浸潤和發炎反應⁽¹⁸⁾。

薑黃素降血糖及降血脂的特性(hypoglycemic and hypolipidemic properties of curcumin)

薑黃素藉由抗氧化、抗發炎、以及抗脂肪分解(anti-lipolytic)的作用，降低TNF- α 及游離脂肪酸(free fatty acids, FFA)血中濃度，因而發揮改善胰島素抗性和血糖控制的效果。另外，薑黃素藉由刺激AMPK活性，調降過氧化物酶增植物活化受體 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)及環氧合酶(cyclooxygenase-2, COX-2)活性，而減少脂肪生成(adiogenesis)和腎臟組織的脂肪堆積，最後經由減少SREBP-1c活性和活化AMPK的作用，而達到預防DN的發生或延緩DN的進展⁽¹⁹⁾。

結語

綜合以上的介紹，由於薑黃素具有抑制發炎反應、氧化壓力、高血糖、以及高血脂等多重生理活性，對於DM和DN，可能有預防和治療效果。除此之外，相對於現在用來治療DM或DN的藥物而言，具有

來源豐富、價錢便宜、且安全性高等特點，對於糖尿病腎病變的預防與治療，將是重要的一環。

參考文獻

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al.: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 275:1047-1053.
2. Nolan CJ, Damm P, Prentki M: Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011; 378:169-181.
3. Thompson J, Wilson P, Brandewie K, et al.: Renal accumulation of biglycan and lipid retention accelerates diabetic nephropathy. *Am J Pathol* 2011; 179:1179-1187.
4. Kamanna VS, Bassa BV, Ganji SH: Low density lipoproteins transactivate EGF receptor: role in mesangial cell proliferation. *Life Sci* 2008; 83:595-601.
5. Gupta SC, Patchva S, Koh W, et al.: Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39:283-299.
6. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813-820.
7. Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, et al.: Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes. *Diabetes* 2012; 61:2967-2979.
8. Morita M, Yano S, Yamaguchi T, et al.: Advanced glycation end products-induced reactive oxygen species generation is partly through NF- κ B activation in human aortic endothelial cells. *J Diabetes Complications* 2013; 27:11-15.
9. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, et al.: Metformin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced renal tubular cell injury by suppressing reactive oxygen species generation via reducing receptor for AGEs (RAGE) expression. *Horm Metab Res* 2012; 44:891-895.
10. Goldberg H, Whiteside C, Fantus IG: O-linked beta-N-acetylglucosamine supports p38 MAPK activation by high glucose in glomerular mesangial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301:713-726.
11. Li Y, Xu S, Mihaylova MM, et al.: AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2011; 13:376-388.
12. Soetikno V, Suzuki K, Veeraveedu PT, et al.: Molecular understanding of curcumin in diabetic nephropathy. *Drug*

- Discov Today 2013; 18:756-763.
13. He HJ, Wang GY, Gao Y, et al.: Curcumin attenuates Nrf2 signaling defect, oxidative stress in muscle and glucose intolerance in high fat diet-fed mice. *World J Diabetes* 2012; 3:94-104.
 14. Rungseesantivanon S, Thenchaisri N, Ruangvejvorachai P, et al.: Curcumin supplementation could improve diabetes-induced endothelial dysfunction associated with decreased vascular superoxide production and PKC inhibition. *BMC Complement Altern Med* 2010; 10:57.
 15. Lin J, Tang Y, Kang Q, et al.: Curcumin inhibits gene expression of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) in hepatic stellate cells in vitro by elevating PPARgamma activity and attenuating oxidative stress. *Br J Pharmacol* 2012; 166:2212-2227.
 16. Muthenna P, Suryanarayana P, Gunda SK, et al.: Inhibition of aldose reductase by dietary antioxidant curcumin: mechanism of inhibition, specificity and significance. *FEBS Lett* 2009; 583:3637-3642.
 17. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, et al.: Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:2121-2127.
 18. 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. *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8:35.
 19. Kim T, Davis J, Zhang AJ, et al.: Curcumin activates AMPK and suppresses gluconeogenic gene expression in hepatoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 388:377-382.