

的肝损伤时,PTX可预防 γ -GT和ALP等肝损伤指标的升高和血清白蛋白水平的下降。但PTX对脂多糖诱导猪的培养肝细胞炎症反应的作用并不一致,PTX可完全抑制TNF- α 生成、降低IL-6水平,但增加肝细胞诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达及NO的生成而对急性期蛋白则无影响^[21]。此外,对甲型肝炎或乙型肝炎患者给予PTX,对脂质代谢、减轻肝肿大和缩短黄疸期等均有有利作用。

3 结语

总之,近年来脂肪性肝炎的发病率呈上升趋势,但至今尚缺乏有效的治疗措施。PTX良好的抗炎和抗纤维化作用及其极低的副反应为人们带来了新希望。如在进一步研究其作用的分子机制的基础上,进行大规模临床试验,PTX将可能成为临床预防和治疗脂肪性肝病的有效药物。

参考文献

- Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. *Gastroenterology*, 2000; 119:1637-1648
- Fan JG, Zheng XY, Qian Y, et al. *Hepatology*, 2003; 36: A 538
- Koppe SW, Sahai A, Malladi P, et al. *J Hepatol*, 2004; 41: 592-598
- Paula Vial. *Gastroenterology*, 2003; 124(Suppl): A 758
- Vromen A, Spira RM, Berencvier H, et al. *JPN J Parenter Enteral Nutr*, 1997; 21: 233-234
- Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, et al. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99, 1946-1952
- Adams LA, Zein CO, Angulo P, et al. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99, 2365-2368
- Preaux AM, Mallat A, Rosenbaum J, et al. *Hepatology*, 1997; 26: 315-322
- Isbrucker RA, Peterson TC. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998; 149: 120-126
- Desmouliere A, Xu G, Costa AM, et al. *J Hepatol*, 1999; 30: 621-631
- Moser M, Zhang M, Gong Y, et al. *J Hepatol*, 2000; 32: 287-292
- Xiong LJ, Zhu JF, Luo DD, et al. *World J Gastroenterol*, 2003; 9: 152-154
- Raetsch C, Jia JD, Boigk G, et al. *Gut*, 2002; 50: 241-247
- Oberti F, Pilette C, Rifflet H, et al. *J Hepatol*, 1997; 26: 1363-1371
- Tercin O, Avsar K, Demirturk L, et al. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003; 18: 437-444
- Lee KS, Cattam HB, Houghum K, et al. *Am J Physiol*, 1997; 273: G1094-1100
- Pinzani M, Marra F, Caligiuri A, et al. *Br J Pharmacol*, 1996; 119: 1117-1124
- 伍平安, 高春芳, 万伟东, 等. *中华肝脏病杂志*, 2001; 9: 71-72
- Arnauy J, Bao YM, Sebah M, et al. *Transplantation*, 2003; 76: 77-83
- Koyunoglu G, Bakici MZ, Elsgoz S, et al. *Clin Exp Med*, 2001; 1: 61-66
- Hoebke KH, Gonzalez-Ramon N, Nijmeijer SM, et al. *Biochem Pharmacol*, 2001; 61: 1137-1144

(收稿日期:2004-06-09)

(本文编辑:郑晓英)

姜黄素抗肝损伤研究进展

上海中医药大学附属曙光医院 (201203) 彭景华综述 胡义扬审校
上海中医药大学肝病研究所

摘要 姜黄素(curcumin)是姜黄的活性成分,是一种多酚类物质,有较强的抗氧化和抗炎等药理作用。姜黄素抗肝损伤作用的研究近年来已陆续展开,其作用机理主要表现在清除肝脏自由基、抑制肝脏炎症反应以及抑制肝星状细胞活化等几大方面。其中,有关姜黄素抑制自由基引起的氧化损伤及核因子- κ B诱导的炎症反应的研究相对较广泛和深入。研究提示,姜黄素具有阻断、延缓肝损伤病理进程的作用,可能成为一种理想的抗肝损伤药剂,具有良好的应用开发前景。

关键词 姜黄素 肝损伤 自由基 炎症反应 星状细胞

姜黄素(curcumin)是姜黄的活性成分。不少研究表明,姜黄素这种多酚类物质有较强的抗氧化和抗炎等药理作用。其中,姜黄素抗肿瘤、抗动脉粥样硬化等方面的基础和应用研究已相当广泛和深入。

近年来,陆续有学者开展姜黄素抗肝损伤的研究。此文就近年来发现的姜黄素抗肝损伤作用作一综述。

1 清除肝脏自由基

肝组织中自由基主要有:氧中心自由基,如超氧

阴离子($O_2^{\cdot-}$)、羟自由基(OH^{\cdot})、单线态氧、过氧化氢(H_2O_2)；氮中心自由基，主要为·一氧化氮(NO)。

1.1 抑制细胞色素 P450(CYP450)的活性

CYP450是肝脏微粒体膜上参与脂肪酸羟化反应的酶类,能够启动脂质过氧化反应,能够活化和代谢多种肝毒性物质,如酒精、四氯化碳(CCl_4)、对乙酰氨基酚和N-亚硝基二甲胺,使之成为更具毒性的物质。在这个过程中,有氧自由基的生成。Thapliyal等^[1]发现姜黄素能够使大鼠肝脏微粒体一氧化碳结合率及CYP450 1A1/1A2/2B1活性均呈剂量依赖性的减少;添加姜黄素饲喂的大鼠,其肺、胃、肝脏经苯并芘诱导的CYP450 1A1/1A2和苯巴比通诱导的CYP450 2B1活性呈不同程度的下降。Oetari等^[2]也发现,姜黄素对大鼠肝脏CYP450 1A1/1A2的抑制作用最强,对CYP450 2B1/2B2则次之,而对于CYP450 2E1的抑制作用最弱;同时,姜黄素对于苯巴比妥、 β -苯并黄酮和吡唑诱导的大鼠肝细胞质内谷胱甘肽转硫酶活性具有强有力的抑制作用。Donatus等^[3]发现低剂量的姜黄素能够防止对乙酰氨基酚诱导的大鼠肝细胞脂质过氧化,该效应不呈时间依赖性,在对乙酰氨基酚干预细胞前、中、后加入姜黄素呈现相同的效应。

1.2 抑制黄嘌呤氧化反应

体内嘌呤核苷酸经黄嘌呤氧化酶催化,主要在肝脏分解代谢,该反应以分子氧为电子受体,生成 $O_2^{\cdot-}$ 或 H_2O_2 。Reddy等^[4]发现75 mmol/L姜黄素对黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶系统产生 $O_2^{\cdot-}$ 的抑制率达40%,50 mmol/L姜黄素对 OH^{\cdot} 生成的抑制率达66%。

1.3 抑制 Fe^{2+} 诱导的氧化损伤

$O_2^{\cdot-}$ 通过歧化反应生成 H_2O_2 ,再通过Haber-Weiss反应生成 OH^{\cdot} ,当 Cu^{2+} 、 Fe^{3+} 存在时,反应速度可大为加快,而自由基又能引起细胞内离子负荷(如 Cu^{2+} 、 Fe^{3+})增加,如此造成恶性循环。Reddy等^[5]发现口服姜黄素能够防治 Fe^{2+} 诱导的大鼠肝脏和血清脂质过氧化水平及血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶水平的升高。Yang等^[6]发现姜黄素能够增加超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性,显著抑制 Fe^{2+} 诱导的肝星状细胞(HSC)胞内丙二醛(MDA)、谷胱甘肽水平升高,HSC的增殖及培养上清中I型胶原水平升高。

1.4 抑制NO生成

NO是一氧化氮合酶(NOS)以L-精氨酸为

底物,在还原型辅酶Ⅱ等因子辅助下生成,可与 $O_2^{\cdot-}$ 反应,生成过氧亚硝基阴离子,在偏酸性环境下易于分解,生成 $NO^{\cdot-}$ 及 OH^{\cdot} 而具有很强的氧化能力。Chan等^[7]发现在体外培养的BALB/C小鼠腹膜巨噬细胞中,1~20 mmol/L姜黄素能够减少iNOS mRNA的产生,并呈现浓度依赖性。口服姜黄素(92 μ g/kg)能够使LPS诱导的小鼠肝脏iNOS mRNA表达减少50%~70%。

1.5 抑制 CCl_4 等肝毒性物质的氧化损伤

Park等^[8]将大鼠预先4 d用姜黄素饲喂后,再予 CCl_4 腹腔内注射,造成急性肝损伤模型;大鼠连续4周姜黄素饲喂,其间予口服 CCl_4 2次/周,造成亚急性肝损伤模型。发现与对照组相比,急性肝损伤姜黄素(100 mg/kg和200 mg/kg)治疗组血清ALT、AST活性分别降低52%~53%和62%;亚急性肝损伤姜黄素(100 mg/kg)治疗组ALT、AST活性分别降低34%和53%。其中,姜黄素100 mg/kg治疗组肝脏羟辅胺酸、MDA水平分别降低48%和67%。Liu等^[9]发现姜黄素(50 mg/kg、100 mg/kg、150 mg/kg)能够显著抑制 CCl_4 、D-半乳糖胺、卡介苗联合LPS诱导的小鼠血清ALT、AST、NO和肝脏MDA水平升高。Soudamini等^[10]发现口服姜黄素能够显著抑制 CCl_4 、百草枯和环磷酰胺诱导的小鼠肝、肺、肾和大脑中脂质过氧化作用以及血清和组织中的胆固醇水平。

1.6 抑制维生素A缺乏诱导的氧化损伤

维生素E、A、C是体内主要的非酶类抗氧化剂,可作为供氢体与自由基反应而使其灭活。Kaul等^[11]发现饲喂姜黄素或姜黄能够抑制维生素A缺乏诱导的大鼠肝、肾、脾、大脑脂质过氧化水平升高。

2 抑制肝脏炎症反应

实验室研究已经证实,姜黄素能够抑制多种参与炎症反应的细胞因子,诸如环氧合酶-2(COX-2)、前列腺素、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-12(IL-12)等等。

2.1 抑制炎症因子

Gaddipati等^[12]发现预先饲喂姜黄素7 d的大鼠,失血后复苏2 h组的肝脏细胞因子IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-10水平显著降低,其中IL-1 β 水平较假手术组更低。失血后复苏24 h组呈现同样的效应。同时,姜黄素还能够抑制核因子- κ B(NF- κ B)和活化蛋白-1在失血后2 h、24 h不同程度的活化,降低血清AST水平。Jayadeep等^[13]发现姜黄素能够显著降低酒精诱导的大鼠肝、肾和大脑的前列腺

素 E₁、E₂、F_{2a}、D₂ 水平。

2.2 抑制 NF- κ B 活性

NF- κ B 是一种普遍存在的转录因子,能够调节多种炎症细胞因子的转录(如 TNF- α 、IL-1、IL-6、COX-2、iNOS 等)。Brennan 等^[14]用 TNF- α 刺激 Jurkat T 淋巴瘤细胞,IL-1 刺激 EL4、NOB-1 胸腺瘤细胞,活化 NF- κ B,发现姜黄素能够直接同 NF- κ B 复合物的 p50 亚基反应,抑制 NF- κ B 同 DNA 结合以及通过干扰 I κ B α 降解来抑制 NF- κ B 活性。Pan 等^[15]发现姜黄素能够通过抑制 I κ B 激酶活性而抑制 NF- κ B 活化,从而抑制 NOS。Nanji 等^[16]发现姜黄素能够预防酒精诱导的大鼠肝脏脂肪变性、坏死、炎症,以及通过抑制 NF- κ B 活化来防止细胞因子、趋化因子、COX-2、iNOS、硝基酪氨酸的诱生。

3 抑制 HSC 活化

3.1 抑制胶原合成

Kang 等^[17]发现实验动物给予姜黄素后,其肝脏胶原沉积及 α -平滑肌动蛋白(α -SMA)阳性区域减少,I 型胶原 mRNA 水平降低。将姜黄素(5 mg/ml)作用于体外培养的 HSC 能够减少 DNA 合成,下调 α -SMA、I 型胶原及 I 型胶原 mRNA 的表达。

3.2 激活过氧化物酶体增殖体活化受体 γ 活性

HSC 活化时,过氧化物酶体增殖体活化受体 γ (PPAR γ) 的表达和 PPAR 反应元件的结合能力下降,用 PPAR γ 的配体将其激活,能够抑制 HSC 活化后的生化改变,如胶原合成、DNA 合成、 α -SMA 和 MCP-1 mRNA 表达。Xu 等^[18]研究发现,姜黄素能够通过诱导 PPAR γ 基因表达并激活 PPAR γ 的活性而抑制活化的 HSC 增殖。用 PPAR γ 的对抗剂阻断姜黄素的转录活性,能够显著削弱姜黄素对 HSC 增殖的抑制效应。

4 展望

目前,姜黄素抗肝损伤作用的研究资料相对较少,多数仅从其抗氧化、抗炎的药理特性出发,涉及肝损伤发生的病理机制,提示其抗肝损伤的作用。基于姜黄素抗氧化、抗炎的两大药理特性,不难推断

姜黄素具有阻断、延缓肝损伤病理进程的作用。姜黄素在清除肝脏自由基、抑制肝脏炎症、抑制肝星状细胞活化等方面的作用都提示,姜黄素有可能成为一种理想的抗肝损伤的制剂,具有良好的应用开发前景。

参考文献

- 1 Thapliyal R, Maru GB. Food Chem Toxicol, 2001; 39: 541-547
- 2 Oetari S, Sudibyo M, Commandeur JN, et al. Biochem Pharmacol, 1996; 51: 39-45
- 3 Donatus IA, Sardjoko, Vermeulen NP. Biochem Pharmacol, 1990; 39: 1869-1875
- 4 Reddy AC, Lokesh BR. Mol Cell Biochem, 1994; 137: 1-8
- 5 Reddy AC, Lokesh BR. Toxicology, 1996; 107: 39-45
- 6 Yang W, Chen H, Jiang Y, Zhong Yao Cai, 2003; 26: 795-798
- 7 Chan MM, Huang HL, Fenton MR, et al. Biochem Pharmacol, 1998; 55: 1955-1962
- 8 Park EJ, Jeon CH, J Kim, et al. J Pharm Pharmacol, 2000; 52: 437-440
- 9 Liu YG, Chen HC, Jiang YP. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2003; 28: 756-793
- 10 Soudamini KK, Unnikrishnan MC, Sani KB, et al. Indian J Physiol Pharmacol, 1992; 36: 239-243
- 11 Kaul S, Krishnakantha TP. Mol Cell Biochem, 1997; 175: 43-48
- 12 Gaddipati JP, Sundar SV, Calemine J, et al. Shock, 2003; 19: 150-156
- 13 Jayadeep VR, Arun OS, Sudhakaran PR, et al. J Nutr Biochem, 2000; 11: 509-514
- 14 Brennan P, O'Neill LA. Biochem Pharmacol, 1998; 55: 965-973
- 15 Pan MH, Lin-Shiau SY, Lin JK. Biochem Pharmacol, 2000; 60: 1665-1676
- 16 Nanji AA, Jokelainen K, Tipoe GL, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003; 284: 321-327
- 17 Kang HC, Nan JX, Park PH, et al. J Pharm Pharmacol, 2002; 54: 119-126
- 18 Xu J, Fu Y, Chen A. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003; 285: 20-30

(收稿日期:2004-10-14)

(本文编辑:郑晓葵)

经国家新闻出版总署批准,《国外医学·消化系疾病分册》将于 2006 年第 1 期起更名为《国际消化病杂志》,邮发代号:4-299

欢迎广大读者踊跃订阅。欢迎大家踊跃投稿、刊登广告。