

• 综述 •

## 姜黄素治疗自身免疫性疾病的研究进展

邱艳<sup>1</sup>, 赵凌杰<sup>2</sup>, 蔡辉<sup>2</sup>

(1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038; 2. 南京军区南京总医院 中西医结合科, 江苏 南京 210002)

**[摘要]** 自身免疫性疾病是指机体对自身抗原发生免疫反应导致的自身组织损害所引起的疾病。目前发病机制尚不明确, 常见的自身免疫性疾病主要包括类风湿关节炎、多发性硬化症、炎性肠病、系统性红斑狼疮等。自身免疫性疾病的治疗至今仍然是一个难题, 国内外对用中药治疗自身免疫性疾病的研究兴趣日益增长。作者就中药提取物姜黄素对自身免疫性疾病的治疗作一综述。

**[关键词]** 姜黄素; 自身免疫性疾病; 文献综述

**[中图分类号]** R285.5      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-7562(2014)02-0216-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7562.2014.02.034

姜黄素(curcumin)是从姜科植物姜黄、莪术、郁金、菖蒲等根茎中萃取的最有效成分, 具有行气、散风、活血、通经止痛等功效。姜黄素的化学结构为 $C_{21}H_{20}O_6$ , 分子量 368.37。现代药理学认为, 姜黄素具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗血管生成、抗凝、清除自由基等多方面药理作用<sup>[1]</sup>。目前, 国内外对姜黄素治疗自身免疫性疾病已有初步研究, 作者就姜黄素治疗自身免疫性疾病作一综述。

### 1 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)

RA是一种以慢性破坏性关节病变为特征的全身性自身免疫病, 其基本病变是滑膜细胞异常增殖和炎症细胞浸润, 严重时可导致滑膜增厚, 形成侵袭性血管翳, 侵蚀软骨与骨导致关节破坏, 从而导致患者活动受限及残疾<sup>[2]</sup>。全世界0.5%~1%的人口受到RA的影响, 而RA在中国的发病率相对较低, 约为0.3%<sup>[3]</sup>。

RA的特征是为滑膜炎及血管翳的生成。活化的巨噬细胞和树突状细胞是关键炎症细胞因子的重要来源, 这些炎症细胞因子包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1(IL-1), 以及促进炎症细胞积累和合成的细胞因子, 如趋化因子、基质金属蛋白酶(MMPs)、环氧合酶-2(COX-2)和其他炎症介质。CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>细胞在免疫反应的发生中发挥了关键作用, B细胞促成炎

症的进展, 通过激活T细胞导致RA发生<sup>[4]</sup>。治疗RA的主要药物有非甾体抗炎药(NSAIDs)、缓解病情抗风湿药(DMARDs)以及生物制剂等<sup>[5]</sup>, 但这些药物副作用较大。研究表明, 姜黄素具有抗人类风湿病活动的功效<sup>[6]</sup>; 姜黄素抑制RA的发生发展主要通过抑制炎症细胞因子和MMPs及阻断信号通路的方式, 包括有丝分裂原活化蛋白激酶、激活蛋白-1和核因子- $\kappa$ B受体激活因子配基等<sup>[7]</sup>。此外, 姜黄素通过阻止IL-1 $\beta$ 整合抑制细胞凋亡蛋白酶-3的活化保护软骨细胞<sup>[8]</sup>。商玮等<sup>[9]</sup>的研究发现, 姜黄素对佐剂性关节炎大鼠通过抑制低氧诱导因子1- $\alpha$ 的表达, 能有效抑制血管增生, 从而保护关节滑膜。

### 2 多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)

MS是中枢神经系统的一种炎症性脱髓鞘性疾病, 影响了世界各地的数百万人口, 大约有30%的MS患者会发展为临床瘫痪<sup>[10]</sup>。

髓鞘少突胶质细胞的破坏是MS的病理特征, 轴索变形导致了不可逆的长期残疾。免疫细胞的活化、炎症细胞因子的分泌及Th1细胞的分化是MS发病机制中的关键过程<sup>[11]</sup>。免疫抑制剂通常被用来治疗MS, 但均不能治愈MS。实验性变应性脑脊髓炎

[收稿日期] 2013-04-17      [修回日期] 2013-07-21

[作者简介] 邱艳(1986-), 女, 江苏南通人, 在读硕士研究生。E-mail: qiuyan1022@tom.com

[通信作者] 蔡辉 E-mail: caihui@126.com

[引文格式] 邱艳, 赵凌杰, 蔡辉. 姜黄素治疗自身免疫性疾病的研究进展[J]. 现代医学 2014, 42(2): 216-218.

(experimental allergic encephalomyelitis, EAE) 是中枢神经系统的自身免疫性疾病,在易感啮齿类动物和灵长性动物中,全脑浆或纯化神经抗原免疫反应可诱发 EAE,这些抗原含有髓鞘碱性蛋白、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白以及蛋白脂质蛋白。EAE 的临床与病理特征与人类 MS 显示出密切的相似性。EAE 被用来作为研究 MS 发病机制及测试治疗 MS 功效的模型系统。Natarajan 等观察了姜黄素在治疗 SJL/J 大鼠 EAE 的保护作用,发现以 50 ~ 100 mg 姜黄素隔日灌胃治疗 SJL/J 大鼠的 EAE 能减轻其症状<sup>[12]</sup>。此外姜黄素能抑制神经抗原诱导的 T 细胞增殖、Th1 的分化、TNF $\gamma$  的产生<sup>[13]</sup>。这些实验结果均表明,姜黄素可用来治疗 MS。杨学志等<sup>[14]</sup> 实验研究结果表明,姜黄素能明显改善 EAE 大鼠临床症状,抑制炎症细胞浸润,促进大鼠恢复,从而治疗 MS。

### 3 炎症肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)

IBD 是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病,其发病与免疫系统的功能紊乱密切相关,是全球最常见的健康问题之一<sup>[15]</sup>。多种细胞因子,包括 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  已被证明在 IBD 中具有正调节和扩增、延续组织损伤的作用。此外,趋化因子表达的上调激活白细胞聚集的信号通路<sup>[16]</sup>。敲除炎症因子 IL-2、IL-10 和 T-细胞受体基因可以制作出 IBD 动物模型<sup>[17]</sup>。IBD 的治疗可以使用免疫抑制剂,如皮质类固醇和单克隆抗体,这些有明显的临床疗效<sup>[18]</sup>。然而,这些药物的副作用大或是较为昂贵,从而需要开发出更有效和廉价的替代药物。最近的研究表明,姜黄素能有效治疗大鼠 IBD。姜黄素通过降低髓过氧化物酶的活性,减少中性粒细胞浸润数目,降低 IL-1 $\beta$  的表达从而达到抗炎作用<sup>[19]</sup>。最近还有研究表明,姜黄素能够抑制 SP3 与胰岛素样生长因子结合蛋白-3 序列结合,从而治疗 IL-10 基因敲除引起的 IBD<sup>[20]</sup>。廖辉等<sup>[21]</sup> 研究发现,姜黄素能够降低 IL-23 的蛋白及 mRNA 表达水平,对实验性大鼠结肠炎有明显的抑制作用,是治疗 IBD 大鼠的有效药物。

### 4 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)

SLE 是最多样化的自身免疫性疾病,可累及身体的任何器官,可有广泛的临床和免疫学的表现。虽然过去被视为是一种罕见疾病,但现在 SLE 似乎在某些人群中比较常见,其发病率逐年上升<sup>[22]</sup>。

SLE 其特征是血清存在多种自身抗体<sup>[23]</sup>。与 SLE 密切相关的自身抗体主要有抗核抗体、抗 Sm 抗体、抗双链 DNA 抗体、抗 SSA 抗体等<sup>[24]</sup>。双链 DNA 高滴度与 SLE 肾小球的沉积及肾炎的活动度相关,抗磷脂抗体与 SLE 易凝状态相关<sup>[25]</sup>。治疗 SLE 的方案取决于病变涉及器官。轻微症状的患者可以使用低剂量的皮质类固醇,通常可以控制。但中度和重度疾病可能需要更高剂量的皮质类固醇或其他免疫抑制剂。SLE 的特点是补体系统被激活,而姜黄素能够抑制补体级联反应。在中枢神经 SLE MRL/lpr 小鼠造模后 12 周,予以姜黄素 30 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup> 治疗 8 周,结果发现姜黄素抑制狼疮小鼠海马中基质蛋白、胶质纤维酸性蛋白及波形蛋白的增加<sup>[26]</sup>。姜黄素能够通过结合蛋白质防止氧化修饰的蛋白质发生氧化应激<sup>[27]</sup>,还能够抑制 B 细胞活化<sup>[28]</sup>,从而有效治疗 SLE。

### 5 结 语

临床上常用免疫抑制剂来作为治疗自身免疫性疾病的首选药物,尽管疗效显著,但其带来的毒副作用较大。因此迫切需要寻找副作用较小的药物来治疗或辅助治疗自身免疫性疾病。姜黄素为中药提取物,对 T 细胞、B 细胞及树突状细胞的活化及多种细胞因子的表达均有抑制作用。其药理作用广泛,副作用少且轻,在自身免疫性疾病的治疗中显示出独特的优势与光明的前景。

#### [参考文献]

- [1] SHEHZAD A, LEE Y S. Molecular mechanisms of curcumin action: Signal transduction [J]. *Biofactors* 2013, 39(1): 27-36.
- [2] 蒋明,朱立平,林孝义,等. 风湿病学 [M]. 北京: 科学出版社, 1995: 815.
- [3] 左晓霞,陶立坚,高洁生,等. 凯利风湿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 853.
- [4] EDWARDS C J, COOPER C. Early environmental factors and rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Immunol* 2006, 143(1): 1-5.
- [5] GRAINGER A J, ROWBOTHAM E L. Rheumatoid arthritis [J]. *Semin Musculoskelet Radiol* 2013, 17(1): 69-73.
- [6] STRIMPAKOS A S, SHARMA R A. Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials [J]. *Antioxid Redox Signal* 2008, 10(3): 511-545.
- [7] LIACINI A, SYLVESTER J, LI W Q, et al. Inhibition of interleukin-1-stimulated MAP kinases, activating protein-1 (AP-1) and nuclear factor kappa B (NF-kappa B) transcription factors down-regulates matrix metalloproteinase gene expression in articular chondrocytes [J]. *Matrix Biol* 2002, 21(3): 251-262.

- [8] AGGARWAL B B ,SHISHODIA S. Suppression of the nuclear factor- $\kappa$ B activation pathway by spice-derived phytochemicals: reasoning for seasoning [J]. *Ann N Y Acad Sci* 2004 ,10 ( 30) : 434-441.
- [9] 商玮,赵智明,赵凌杰,等. 姜黄素对佐剂性关节炎大鼠滑膜血管新生和低氧诱导因子 1 $\alpha$  表达的影响 [J]. *临床荟萃* 2012 27(9) : 770-773.
- [10] DONOGHUE S ,GREENLEES C. Drugs in development for the treatment of multiple sclerosis: antigen non-specific therapies-an update [J]. *Expert Opin Investig Drugs* 2000 9 ( 1) : 167-171.
- [11] FROHMAN E M ,RACKE M K ,RAINE C S. Multiple sclerosis: the plaque and its pathogenesis [J]. *N Engl J Med* 2006 , 354( 9) : 942-955.
- [12] NATARAJAN C ,BRIGHT J J. Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through Janus kinase-STAT pathway in T lymphocytes [J]. *J Immunol* 2002 ,168( 12) : 6506-6513.
- [13] XIE L ,LI X K ,TAKAHARA S. Curcumin has bright prospects for the treatment of multiple sclerosis [J]. *Int Immunopharmacol* 2011 ,11( 3) : 323-330.
- [14] 杨学志,王赵伟,李剑敏,等. 姜黄素对实验性变态反应性脑脊髓炎模型的干预研究 [J]. *中华中医药学刊* 2012 30 ( 1) : 169-172.
- [15] SHI D ,DAS J ,DAS G. Inflammatory bowel disease requires the interplay between innate and adaptive immune signals [J]. *Cell Res* 2006 ,16( 1) : 70-74.
- [16] RICART E ,PANACCIONE R ,LOFTUS E V Jr ,et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study [J]. *Inflamm Bowel Dis* 2004 ,10( 3) : 207-214.
- [17] WIRTZ S ,NEURATH M F. Mouse models of inflammatory bowel disease [J]. *Adv Drug Deliv Rev* ,2007 ,59( 11) : 1073-1083.
- [18] DOMENECH E. Inflammatory bowel disease: current therapeutic options [J]. *Digestion* 2006 73( 1) : 67-76.
- [19] HOLT P R ,KATZ S ,KIRSHOFF R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study [J]. *Dig Dis Sci* , 2005 50( 11) : 2191-2193.
- [20] EPSTEIN J ,DOCENA G ,MACDONALD T T ,et al. Curcumin suppresses p38 mitogen-activated protein kinase activation , reduces IL-1beta and matrix metalloproteinase-3 and enhances IL-10 in the mucosa of children and adults with inflammatory bowel disease [J]. *Br J Nutr* 2010 ,103( 6) : 824-832.
- [21] 廖辉,曾昭静,吕小平,等. 姜黄素对溃疡性结肠炎大鼠的抗炎作用及其对肠黏膜 IL-23 的影响 [J]. *山东医药* 2012 , 52( 13) : 31-34.
- [22] LERTCHAISATAPORN K ,KASITANON N ,WANGKAEW S ,et al. An evaluation of the association of leukopenia and severe infection in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Clin Rheumatol* 2013 ,19( 3) : 115-120.
- [23] SINGH R R. SLE: translating lessons from model systems to human disease [J]. *Trends Immunol* 2005 26( 11) : 572-579.
- [24] 黄劬,宋文娟,刘殿阁. 59 例狼疮性肾炎临床病理资料分析 [J]. *东南大学学报: 医学版* 2010 29( 6) : 673-677.
- [25] NAGY G ,KONCZ A ,PERL A. T- and B-cell abnormalities in systemic lupus erythematosus [J]. *Crit Rev Immunol* 2005 , 25( 2) : 123-140.
- [26] FOXLEY S ,ZAMORA M ,HACK B ,et al. Curcumin aggravates CNS pathology in experimental systemic lupus erythematosus [J]. *Brain Res* 2013 22( 1) : 2-13.
- [27] KURIEN B T ,D'SOUZA A ,SCOFIELD R H. Heat-solubilized curry spice curcumin inhibits antibody-antigen interaction in in vitro studies: a possible therapy to alleviate autoimmune disorders [J]. *Mol Nutr Food Res* ,2010 ,54( 8) : 1202-1209.
- [28] O'NEILL S G ,SCHRIEBER L. Immunotherapy of systemic lupus erythematosus [J]. *Autoimmun Rev* 2005 4( 6) : 395-402.

WWW.SOURCE-TRUTH.COM

欢迎订阅《现代医学》杂志