

姜黄素缓解动物急性肺损伤的研究现状

谭远辉 刘健 朱四海

【摘要】 姜黄素是从姜黄中提取的一种活性成分,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡和免疫调节等作用。急性肺损伤是以急性重度的肺弥散功能障碍为特征的重症,表现为炎症细胞的浸润、过氧化物的释放、内皮细胞的损伤和大量促炎因子的产生等。研究发现姜黄素能缓解多种因素导致的动物急性肺损伤,本文对该领域的研究现状作一综述。

【关键词】 姜黄素; 呼吸窘迫综合征,成人; 模型,动物

Current understanding of the roles of curcumin on relieving the acute lung injury in animal models

Tan Yuanhui, Liu Jian, Zhu Sihai. Department of Anesthesiology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Liu Jian, Email: liuj_7610@msn.com

【Abstract】 Curcumin is an active ingredient extracted from turmeric, which has the effect of anti-inflammatory, antioxidation, antiapoptosis, immune regulation and so on. Acute lung injury is a critical syndrome characterized by acute severe dysfunction of the diffusion of lung. The pathologic changes include the infiltration of inflammatory cells, the release of peroxide, the injury of endothelial cells, the production of proinflammatory factors and so on. It has been demonstrated that curcumin could attenuate the acute lung injury in animal models. This review summarized the current understanding in this field.

【Key words】 Curcumin; Respiratory distress syndrome, adult; Models, animal

姜黄素是从姜黄中提取的黄色化合物,研究发现其可通过抑制 IL-1 β 、IL-6、IL-8 等促炎因子的表达发挥抗炎作用;可通过酚羟基捕捉自由基,发挥抗氧化作用;还可通过调控基因表达、调节细胞周期,发挥抗细胞凋亡以及免疫调节等作用。急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是临床上常见的以严重的肺弥散功能障碍为特征的危重症^[1],近年来多项研究发现姜黄素可有效缓解动物急性肺损伤,本文对姜黄素治疗不同因素导致的急性肺损伤模型的研究现状作一综述。

一、油酸 (oleic acid, OA) 导致的 ALI

油酸是动物和植物油中一种单不饱和 ω -9 脂肪酸,由于其诱导的模型在形态学和细胞的变化类似于人的 ALI^[2],因此成为一种广泛使用的急性肺损伤模型。OA 导致的 ALI,与其直接刺激造成的肺泡上皮和血管内皮的损伤、肺血管的强烈收缩和脂肪栓塞引起的肺微循环障碍有关;此外肺组织中活

化的白细胞数量明显增加,大量的 IL-6、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 释放入血,也导致了肺泡毛细血管膜损伤^[3];最后,油酸还是一种 Na-K-ATP 酶抑制剂、Na 通道阻滞剂,进一步增加了血管内皮细胞的通透性^[4]。

姜黄素可明显抑制油酸型 ALI 模型肺动态顺应性的降低,降低肺指数及湿/干重比,降低肺渗透性和支气管肺泡灌洗液中蛋白及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的水平;还可通过增强血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 活性,明显抑制 IL-1 β 和 IL-6 水平,降低丙二醛 (MDA)、巨噬细胞炎性蛋白-1 (MIP-1) 的含量,同时提高 IL-10 水平,减轻肺损伤,改善肺功能^[5-6]。

二、脓毒症导致的 ALI

盲肠结扎穿孔 (CLP) 和静脉注射细菌脂多糖 (LPS) 是较常用的脓毒症诱导的 ALI 方法。脓毒症所导致的 ALI 具有复杂的病理生理过程,表现出急性炎症浸润和血管周围水肿^[7]。其中中性粒细胞 (neutrophils, PMN) 和巨噬细胞 (macrophage, MA) 在脓毒症引起的 ALI 发病过程中起到重要作用^[8]。肺泡 MA 活化可产生多种的趋化因子,如高

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.23.042

基金项目:南京军区南京总医院重点课题基金项目 (YYZD2014001)

作者单位:210002 南京军区南京总医院麻醉科

通讯作者:刘健, Email: liuj_7610@msn.com

迁移率族蛋白1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 和 IL-8, 导致 PMN 向肺泡聚集^[9]。

研究发现姜黄素能显著缓解脓毒症时肺内过度的炎症反应, 显著提高 ALI 模型 40%~50% 的存活率^[10]。首先, 其能显著抑制脓毒症模型肺组织 HMGB1 mRNA 和蛋白的表达, 同时抑制 HMGB1 从细胞核移向胞质; 其次, 其可抑制 PMN 趋化因子-1 (CINC-1)、IL-8 的生成和表达, 从而减轻肺间质和肺泡腔 PMN 的浸润, 减缓 ALI^[11]; 最后, 其还可作用于 Toll 样受体 (TLR2), 抑制了髓样细胞分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 信号通路, 降低肺组织细胞核内核转录因子 kappa B (NF- κ B) 活性, 从而明显抑制 PMN 的活化和多种炎症基因和蛋白的表达^[12-13]。

三、博来霉素导致的 ALI

博来霉素是一种来源于链霉菌的抗生素, 直接呼吸道注射, 可引起肺泡上皮细胞和血管内皮细胞的损伤, 造成肺泡壁水肿和侵袭性肺炎^[14]; 还可通过活性氧自由基, 导致膜脂质和 DNA 损伤; 诱导 PMN 的浸润、MPO 的释放、TNF- α 上调、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 的表达, 导致肺泡毛细血管膜损伤和肺间质纤维化^[15]。

姜黄素能明显缓解博来霉素导致的 ALI^[16]。其具有直接的抗氧化活性, 减轻氧化应激和肺损伤^[17]; 还可减轻炎细胞浸润, 同时上调表面活性蛋白 A (SP-A), 抑制弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 的激活, 减少 MPO 释放; 最后还可阻断 TGF- β 信号, 抑制博来霉素诱导的肺纤维化。

四、海水淹溺导致 ALI

海水淹溺 ALI 的特征是严重的呼吸困难, 严重的低氧血症和肺水肿, 这些与海水的高渗、炎症, 肺上皮内皮屏障损伤, 造成肺泡萎陷、表面活性剂减少和肺内分流相关。此外海水还可刺激诱导炎症细胞浸润和活化, NF- κ B 通路激活, 低氧诱导因子 (HIF-1 α) 表达明显增加, 炎症细胞因子, 如 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 大量释放, 而这些因子均能导致肺泡上皮细胞和血管内皮细胞通透性显著增加^[18]。

姜黄素可明显减轻海水淹溺导致的 ALI。这与其能明显抑制 T 细胞、B 细胞、MA、PMN、自然杀伤细胞和树突状细胞, 抑制 NF- κ B 及 HIF-1 α 的活性, 减少促炎细胞因子, 如 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的释放有关^[19-20]。此外姜黄素能有显著的抗氧化作用, 降低 MDA 水平, 升高组织超氧化物歧化酶

(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性^[21-22]。

五、射线导致的 ALI

放射性肺损伤是多种胸部肿瘤放疗后常见的严重并发症, 动物模型一般使用 X 射线或 ⁶⁰Co 源的 γ 射线局部照射, 一般表现为放射性肺炎和放射性肺纤维化两个阶段, 随着照射剂量的增加, 肺泡间隔逐渐增厚、肺间质面密度逐步增加、肺泡腔面积也越来越小。其发病机制复杂, 目前没有特别有效的防治办法, TGF- β 1 和 TNF- α 可能是其主要致病因素^[23]。

姜黄素可通过下调磷酸化 P38 (p-p38)、p53 的表达对早期放射性肺损伤模型有一定的防治作用, 并呈现出一定的剂量依赖性。24 h 后的初始治疗, 实时定量 PCR 表明, 姜黄素可通过下调 TGF- β 2、P-Smad3 和 Smad4 的表达, 同时抑制 TGF- β 1 的迁移和侵袭、抑制肺组织中 TGF- β 信号转导通路, 减轻肺损伤的程度, 对 ALI 有一定的保护作用^[24]。Western blot 分析显示, 姜黄素能减少辐射所诱导的 TNF 受体 1 (TNF receptor 1, TNFR1) 和环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) ^[25]。

六、单肺通气 (one-lung ventilation, OLV) 导致的 ALI

动物经口插管行 OLV, 一侧开胸模拟手术操作, 可导致 ALI。OLV 相关的 ALI 可能与以下因素有关: 术侧肺塌陷, 通气/血流失调, 肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞损伤^[26]; II 型肺泡上皮细胞 (AEC II) 的损伤^[27]; 萎陷侧肺和通气侧肺 MPO 活性显著增高 (分别增长 31% 和 52%), 血清中 IL-6、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平均明显升高^[28]; 肺缺血再灌注损伤和复张性肺水肿^[29]。

姜黄素能明显减轻 OLV 导致的 ALI, 可下调肺组织中 MPO 活性, 且显著提高肺组织中 GSH-Px 的活性, 增强机体的抗氧化能力; 同时调节前列腺素 (PG) 和血栓素 (TXA₂) 的合成, 保护细胞的结构和功能不受损害^[30]; 此外其还可上调囊性纤维跨膜转运调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) (一种 cAMP 激活的 ATP 门控氯离子通道), 减少 OLV 引起的气道上皮细胞损伤^[31], 并且通过肺动脉平滑肌细胞线粒体途径抑制慢性低 PO₂、高 PCO₂ 导致的肺血管重塑。

七、姜黄素的剂型、剂量及给药方法

姜黄素的有机双酮结构, 使其很难溶于水性溶剂, 一般需要加入脂性溶媒, 如 DMSO、乙醇等,

而这可能减弱或者改变其理化性质。因此在动物(既往研究多采用大鼠)实验时,多用磷酸盐缓冲液将其制成混悬液,采用腹腔注射或灌胃的途径。但动物研究表明,口服姜黄素具有较低的吸收率(60%~66%),其摄入量将近75%随粪便排出,极少量存在尿液中^[32];人体的药代动力学显示,血浆中的姜黄素水平只有在较高的口服剂量(8~12 g/d)才能被检测到^[33]。正是由于姜黄素较低的口服生物利用度,所以多项研究均采用腹腔注射的方法。

由于姜黄素混悬液在体内的吸收缓慢,所以既往研究中姜黄素均存在3~30 d的预处理时间。姜黄素的剂量介于5~200 mg/kg,其疗效与预处理时间和剂量呈正相关,虽然姜黄素剂量差异大,但既往研究均未发现明显的不良反应^[34],这提示姜黄素较大的安全指数。

八、总结

虽然多种ALI模型的发生机制不同,但姜黄素均能有效防治ALI的发生和发展,这与姜黄素的抗炎、抗氧化、抗凋亡和免疫调节作用相关。由于其水溶性差、口服生物利用度低,尽管目前有多种水凝胶、脂质体剂型的问世,但其临床实验仍没有达到所期望的效能。修饰其结构,有效提高其生物利用度,进一步理解其作用的分子机制,可能是姜黄素研究的未来方向。

参 考 文 献

- [1] Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(3): 220-227.
- [2] Bulmuş FG, Gürsu MF, Muz MH, et al. Protective effects of alpha-lipoic Acid on oleic Acid-induced acute lung injury in rats[J]. *Balkan Med J*, 2013, 30(3): 309-314.
- [3] Wang Y, Ji M, Wang L, et al. Xuebijing injection improves the respiratory function in rabbits with oleic acid-induced acute lung injury by inhibiting IL-6 expression and promoting IL-10 expression at the protein and mRNA levels[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5): 1593-1598.
- [4] Vadász I, Morty RE, Kohstall MG, et al. Oleic acid inhibits alveolar fluid reabsorption: a role in acute respiratory distress syndrome?[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, 171(5): 469-479.
- [5] 刘玉斌, 罗百灵, 谢静, 等. 姜黄素对急性肺损伤大鼠的保护作用及分子机制研究[J]. *中国热带医学*, 2011, 11(5): 586-588.
- [6] Zhù RF, Zhou M, He JL, et al. Protective effect of curcumin on oleic-induced acute lung injury in rats[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2008, 33(17): 2141-2145.
- [7] Chen HH, Chang CL, Lin KC, et al. Melatonin augments apoptotic adipose-derived mesenchymal stem cell treatment against sepsis-induced acute lung injury[J]. *Am J Transl Res*, 2014, 6(5): 439-458.
- [8] Konrad FM, Witte E, Vollmer I, et al. Adenosine receptor A2b on hematopoietic cells mediates LPS-induced migration of PMNs into the lung interstitium[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(5): 425-438.
- [9] Wolf M, Lossdörfer S, Craveiro R, et al. High-mobility group box protein-1 released by human-periodontal ligament cells modulates macrophage migration and activity in vitro[J]. *Innate Immun*, 2014, 20(7): 688-696.
- [10] Xiao X, Yang M, Sun D, et al. Curcumin protects against sepsis-induced acute lung injury in rats[J]. *J Surg Res*, 2012, 176(1): 31-39.
- [11] Lian Q, Li X, Shang Y, et al. Protective effect of curcumin on endotoxin-induced acute lung injury in rats[J]. *Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2006, 26(6): 678-681.
- [12] 肖雪飞, 杨明施, 孙圣华. 姜黄素对脓毒症急性肺损伤的炎症反应及NF-κB信号通路的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(30): 19-22.
- [13] 李慧婷, 钟忠健, 刘文杰, 等. 单肺通气导致的肺炎性损伤及姜黄素的干预作用[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2013, 34(5): 688-694.
- [14] Safaeian L, Moghaddam NA, Jafarian A. Pneumonia associated with a single intratracheal dose of bleomycin in mice[J]. *Lab Anim (NY)*, 2006, 35(8): 19-21.
- [15] Failla M, Genovese T, Mazzon E, et al. Pharmacological inhibition of leukotrienes in an animal model of bleomycin-induced acute lung injury[J]. *Respir Res*, 2006, 7: 137.
- [16] Smith MR, Gangireddy SR, Narala VR, et al. Curcumin inhibits fibrosis-related effects in IPF fibroblasts and in mice following bleomycin-induced lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 298(5): 616-625.
- [17] Trujillo J, Chirino YI, Molina-Jijón E, et al. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings[J]. *Redox Biol*, 2013, 1(1): 448-456.
- [18] Zhang Y, Zhang B, Xu DQ, et al. Tanshinone IIA attenuates seawater aspiration-induced lung injury by inhibiting macrophage migration inhibitory factor[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(7): 1052-1057.
- [19] Jagetia GC, Aggarwal BB. "Spicing up" of the immune system by curcumin[J]. *J Clin Immunol*, 2007, 27(1): 19-35.
- [20] Bae MK, Kim SH, Jeong JW, et al. Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1[J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(6): 1557-1562.
- [21] Kumari A, Tyagi N, Dash D, et al. Intranasal curcumin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Inflammation*, 2015, 38(3): 1103-1112.
- [22] 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.
- [23] Sminia P, Mayer R, van der Kleij A, et al. Recent progress in defining mechanisms and potential targets for prevention of normal tissue injury after radiation therapy: In regard to Anscher et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62: 255-259)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(2): 649-650; author reply 650.
- [24] Xu F, Lin SH, Yang YZ, et al. The effect of curcumin on sepsis-induced acute lung injury in a rat model through the inhibition of the TGF-β1/SMAD3 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16(1): 1-6.
- [25] Cho YJ, Yi CO, Jeon BT, et al. Curcumin attenuates radiation-induced inflammation and fibrosis in rat lungs[J]. *Korean J Physiol*

- Pharmacol, 2013, 17(4): 267-274.
- [26] Kuipers MT, van der Poll T, Schultz MJ, et al. Bench-to-bedside review: Damage-associated molecular patterns in the onset of ventilator-induced lung injury[J]. Crit Care, 2011, 24(4): 617-623.
- [27] Bhatia R, Shaffer TH, Hossain J, et al. Surfactant administration prior to one lung ventilation: physiological and inflammatory correlates in a piglet model[J]. Pediatr Pulmonol, 2011, 46(11): 1069-1078.
- [28] Leite CF, Marangoni FA, Camargo EA, et al. Simvastatin attenuates neutrophil recruitment in one-lung ventilation model in rats[J]. Acta Cir Bras, 2013, 28(4): 245-250.
- [29] Her C, Mandy S. Acute respiratory distress syndrome of the contralateral lung after reexpansion pulmonary edema of a collapsed lung[J]. J Clin Anesth, 2004, 16(4): 244-250.
- [30] Clutterbuck AL, Allaway D, Harris P, et al. Curcumin reduces prostaglandin E2, matrix metalloproteinase-3 and proteoglycan release in the secretome of interleukin 1 β -treated articular cartilage [J]. Version 2. F1000Res, 2013, 2: 147.
- [31] Bernard K, Wang W, Narlawar R, et al. Curcumin cross-links cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) polypeptides and potentiates CFTR channel activity by distinct mechanisms[J]. J Biol Chem, 2009, 284(45): 30754-30765.
- [32] Ravindranath V, Chandrasekhara N. Metabolism of curcumin-Studies with[3H]curcumin[J]. Toxicology, 1982, 22(4): 337-344.
- [33] Lao CD, Ruffin MT 4th, Normolle D, et al. Dose-escalation of a curcuminoid formulation[J]. BMC Complement Altern Med, 2006, 6: 10.
- [34] Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*)[J]. J Altern Complement Med, 2003, 9(1): 161-168.

(收稿日期: 2015-05-26)

(本文编辑: 吴莹)

谭远辉, 刘健, 朱四海. 姜黄素缓解动物急性肺损伤的研究现状 [J/CD]. 中华临床医师杂志. 电子版, 2015, 9 (23): 4461-4464.

