

文章编号:1008-9926(2001)02-0095-03 中图分类号:R962 文献标识码:A

姜黄的化学成分及药理活性研究进展

韩 婷, 宓鹤鸣

(中国人民解放军第二军医大学药学院, 药物分析教研室 上海 200433)

摘要:姜黄为常用中药,其主要生物活性成分为姜黄素类和挥发油。前者具有降血脂、抗凝、抗氧化、利胆、抗癌等作用;而后者主要起抗炎、抗菌以及止咳作用。姜黄素类通过诱导恶性肿瘤细胞分化、诱导肿瘤细胞凋亡及对肿瘤生长长期的抑制效应来发挥其抗癌作用,目前临床应用十分广泛。本文就姜黄中主要成分姜黄素及其抗肿瘤药理实验和作用机理等研究进展作一综述,为对姜黄作进一步的现代研究和临床应用提供依据。

关键词:姜黄;姜黄素;药理活性;细胞凋亡

姜黄为常用传统中药,收载于历版《中华人民共和国药典》。本品来源于姜科姜黄属植物姜黄(*Curcuma longa* L.)的干燥根茎,具有破血行气、通经止痛的功能,传统中医用于胸胁刺痛、闭经、瘕、风湿肩臂疼痛、跌打肿痛^[1]。姜科姜黄属植物约60余种,分布较广,盛产于东南亚和澳大利亚北部。我国有16种,主要分布在东南至西南部。“姜黄”之名,始载于《唐本草》,后在宋代唐慎微的《本草图经》、明代李时珍的著作及清代吴其浚的《植物名实图考》等中国古代医药学著作中都有记载。

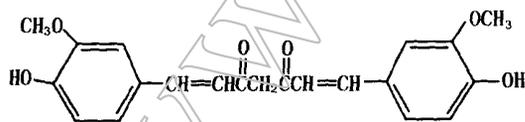
姜黄属植物主要包含挥发油和姜黄素类,后者为二苯基庚炔类,有酚性与非酚性之分。其中,姜黄素(Curcumin)是中药姜黄的主要成分,有重要的经济价值和广泛的药理作用,如抗氧化、抗炎、抗动脉粥样硬化、降血脂等。近年来,研究发现姜黄素能抑制 HIV-1 整合酶活性而用于艾滋病的临床试验^[2]。此外,抗癌是姜黄素的主要药理活性之一,其抑制肿瘤的作用已在许多动物实验中得到反复证实,其具体抗癌机制已成为近期研究热点。

1 姜黄的化学成分

姜黄的化学成分主要为姜黄素类及挥发油两大类,此外尚有糖类、甾醇等^[3],分述如下:

1.1 姜黄素类 主要有姜黄素(Curcumin)、去甲氧基姜黄素(demethoxycurcumin)及双去甲氧基姜黄素(bisdemethoxycurcumin)。此外尚有二氢姜黄素(dihydrocurcumin)等。

姜黄素的化学结构式为^[4]:



姜黄素的存在分布及含量情况:

姜黄属不同种类植物的总姜黄素和姜黄素含量差异悬殊,可达上百倍,同一种类的不同产地之间差异较小。总姜黄素最高为姜黄(*C. longa*)根茎,含量均在2%以上;其次为印尼莪术(*C. xanthorrhiza*)、川姜黄(*C. sichuanensis*)和川郁

金(*C. chuanyujin*),其含量为0.2%~0.5%;其余种类低于0.1%。同一种类不同部位总姜黄素含量差异十分显著,姜黄(*C. longa*)的根茎均在2%以上,须根为0.488%,块根仅0.023%。产地及贮存期不同,姜黄素含量亦不同,且姜黄素遇光易分解,药材贮存期长则姜黄素含量明显下降。此外,不同种类的姜黄素含量与挥发油含量存在较明显的相关性^[5]。

1.2 挥发油类 从姜黄根茎挥发油中分离并鉴定出的成分有, - 姜黄酮(, - tumerone)、姜烯(Zingiberene)、芳姜烯(artumerene)、芳姜酮(arz - ingberone)及1种没药烷骨架的倍半萜(Curtone);从温郁金(*C. wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling)根茎挥发油中分离并鉴定出的成分有莪术醇(Curcunol)及莪二酮(Curdione)等。

1.3 其他类成分 姜黄尚含糖类(阿拉伯糖1.1%、果糖12%、葡萄糖28%);含豆甾醇、- 谷甾醇、脂肪酸、单烯酸及二烯酸等;微量元素(Mn、Cu、Zn、Mg、Fe等)。

2 姜黄的药理活性

2.1 姜黄素的抗肿瘤活性与抗癌机制

2.1.1 抗肿瘤活性 姜黄素能抑制实验动物皮肤癌、胃癌、十二指肠癌、结肠癌及乳腺癌的发生,显著减少肿瘤数目,缩小瘤体大小,降低小鼠黑色素瘤细胞的肺转移及淋巴细胞生长^[1]。对永生性小鼠胚胎成纤维细胞 NZH₃T₃erbB₂ 原癌基因转化的 NFH₃T₃ 细胞株 S₁₈₀,人结肠癌细胞株 HT-29,人肾癌细胞株 293 及人肝细胞癌 HepG₂ 细胞株,姜黄素的作用可使这些细胞出现皱缩、染色体凝集及 DNA 碎裂,且作用强度与给药浓度及作用时间呈依赖关系^[6]。与此同时,一定浓度姜黄素可明显抑制氧化偶氮甲烷(AOM)诱导的小鼠结肠癌发生,影响肿瘤类型并抑制瘤体大小。与对照组相比,姜黄素显著增加小鼠结肠癌结肠上皮细胞的凋亡指数^[7]。

在体外姜黄素对 MGC803, Bel7402, Bf16, K562/ADM 均有明显的杀伤作用,并诱导细胞凋亡^[8]。同时,姜黄素不论腹腔注射还是口服给药,对小鼠黑色素瘤 B16 以及艾氏腹水瘤等移植瘤的体内抗肿瘤活性均达到或超过抗癌药筛选规

作者简介:韩婷(1978-),女,山东济南市人。

程规定的药效指标^[6]。姜黄素 5mg L⁻¹可引起癌细胞凋亡,可见姜黄素超过一定的浓度除了抑制细胞增殖外,还有细胞毒作用;而低浓度姜黄素预处理 B16 细胞,可使其成瘤能力明显下降,侵袭转移能力也有一定程度的下降,表明姜黄素可在一定程度上逆转癌细胞的恶性表型。

姜黄素还具有抗白血病作用,运用细胞培养、流式细胞仪和末端 TdT 酶标记技术系统研究姜黄素对白血病细胞的杀灭能力和作用方式。结果发现,姜黄素能选择性抑制急性髓性白血病细胞 HL-60 的增殖,呈时间与剂量依赖曲线,其体外抑制 HL-60 细胞 24h 达到最大峰值。亚 G₁ 凋亡峰出现在 12h 后,并随时间延长而逐步增加,24h 可达 34.4%。用末端 TdT 酶标记法进一步证实凋亡的细胞数在同一时相可达到 41%。结果表明姜黄素有明显的抗白血病细胞增殖的能力,其作用机理是诱导细胞凋亡,体外浓度和作用时间可作为进一步临床应用研究时参考^[9]。

姜黄素与抗癌药顺铂合用能显著提高其抗肿瘤效果,尤其是二者协同治疗纤维肉瘤^[10]。单用顺铂治疗,能降低实验动物体内一些促肿瘤生成酶,如转氨酶、乳酸脱氢酶、-谷氨酰胺转氨酶、碱性磷酸酯酶及 5'-核蛋白质分解酵素的水平,但不能达到正常指标。而当姜黄素与顺铂合用时能将这些酶的水平恢复到正常。由此,姜黄素与顺铂的复合制剂在治疗诸如纤维肉瘤等肿瘤中,必将显示其实际应用价值。

2.1.2 姜黄素抗肿瘤作用的机制 (1)姜黄素诱导恶性肿瘤细胞分化 姜黄素本身诱导分化作用较弱,但当同时存在全反式维甲酸、1,25-(OH)₂维生素 D₃ 等分化剂时,则表现较强的协同诱导细胞分化作用^[11]。联合运用全反式维甲酸和姜黄素刺激细胞主要朝粒系分化,而联用维生素 D₃ 及姜黄素则刺激细胞向单核系分化。同时,细胞周期动力学显示,与单用全反式维甲酸或姜黄素相比,合用两者处理 HT-60 细胞 48h 或 96h,能减少 S 期细胞数,增加 G₁/G₂ 期细胞数,有效阻断细胞周期进程^[2]。

正常细胞通过各种细胞间隙连接装置相互传递胚胎发育、细胞分化等生长调控信息,而相邻表面的接触抑制,限制了细胞无休止繁殖,使其由增殖态转向分化态,故间隙连接介导的细胞间通讯在细胞分化中起重要作用。姜黄素能够增强细胞间通讯传递,使细胞协调生长,防止继续增殖,诱使其进入分化,由此发挥抗癌效应。**(2)姜黄素在细胞凋亡中的作用** 目前普遍认为:体内肿瘤生长有赖于机体正常调控机制的逃逸,而这一调控过程通过促发凋亡,诱导细胞死亡来实现。在小鼠肉瘤细胞株 S₁₈₀,人结肠癌细胞株 HF29,人肾癌细胞株 293 及人肝细胞癌 HepG₂ 细胞株等细胞中,姜黄素呈现阻断蛋白激酶 C、酪氨酸激酶及花生四烯酸代谢的生化特点,而分别应用以上三种物质的特异性代谢抑制剂可诱导细胞凋亡。另外,姜黄素能诱使肝胚胎瘤细胞出现包括 DNA 梯带、染色质浓缩与断裂及特异性 18s、28s 核糖体碎片在内的特征性凋亡检测标志^[2]。以上研究结果表明:姜黄素具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用^[12]。**(3)姜黄素对肿瘤细胞的抑制作用** 姜黄素对肿瘤的抑制作用既可始于肿瘤初始形成阶段,又可发生在肿瘤进展期。姜黄素对进展期肿瘤的抑

制效应与其抗炎、抗氧化特性有关。它既可降低脂质过氧化酶 LOX、环过氧化酶 COX 及抑制花生四烯酸 AA 代谢,又有强大的抗氧化能力,能清除 AA 代谢生成的活性氧自由基,由此发挥抑瘤作用^[6]。此外,姜黄素对原癌基因表达的抑制在十四烷大戟二萜醇 13-醋酸酯(TPA)诱导的肿瘤进展阶段也有一定作用。它可能通过对 c-fos、c-jun 及 c-myc 原癌基因表达的调控来实现对 TPA 引发的肿瘤进展期的抑制。对肿瘤初始形成阶段的抑制效应可能与姜黄素的抗诱变作用有关。姜黄素本身为非诱变剂,具有抗间接致突变物——二氨基芴的致突变作用,且此作用与姜黄素结构中的 p-OH 基因的抗氧化性密不可分。还有一种可能性是,姜黄素通过改变间接致突变物的代谢活性来抑制致突变物的诱变作用^[13]。姜黄素能提高肝细胞中谷胱甘肽 S 转移酶 GST 水平及活性,增强肝脏对诱变剂的解毒能力。姜黄素能抑制包括肿瘤坏死因子 TNF 等诱导的 NF- κ B 激活剂在内的多种转录因子活性,通过对细胞转录水平的调控,发挥抗肿瘤细胞效应^[2]。

2.2 姜黄的其他药理活性 姜黄中起降血脂、抗凝、抗氧化、利胆、抗癌作用的主要为姜黄素类,而起抗炎、抗菌作用的主要为挥发油^[2]。

2.2.1 降血脂作用 姜黄醇提取物、挥发油及姜黄素都有降血浆总胆固醇、-脂蛋白和甘油三酯的作用。并能使主动脉中胆固醇和甘油三酯的含量降低,其中姜黄醇提取物及姜黄素的作用最强^[2]。姜黄醇提取物对实验性动物的动脉粥样硬化症有效^[14]。

2.2.2 抗凝作用 姜黄醇提取物及姜黄素对血小板聚集功能有抑制作用,姜黄素还有增加纤溶活性的作用。还有实验表明,去氧基姜黄素及双去甲氧基姜黄素也是抗凝有效成分^[2]。且姜黄素抑制血小板聚集作用可能与调节二十烷类的生物合成有关^[15]。

2.2.3 抗氧化作用 姜黄素类为抗氧化有效成分,能清除氧自由基而发挥抗氧化活性。姜黄的抗氧化活性与其中含有的一种热稳定蛋白——抗氧化蛋白(TAP)有关^[16]。姜黄素可提高大鼠心肌耐缺氧能力,对大鼠心肌的缺血性损伤具有一定的保护作用,并推测该作用可能主要与抗自由基的活性有关,此外,其稳定细胞膜,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性等可能起也一定作用^[17]。

2.2.4 对呼吸道的作用 姜黄挥发油具有明显的祛痰、止咳及预防哮喘发作的作用,提示姜黄挥发油气雾剂吸入对痰多咳嗽可能有良好的治疗作用^[18]。

2.2.5 姜黄的其他药理作用 姜黄素能双重抑制花生四烯酸(AA)生化途径——环氧化酶(COX)、脂过氧化酶(LOX)而表现抗炎活性;增强抗氧化酶活性而被用于天然优质食品添加剂。此外,姜黄素能提高网状系统吞噬力,调节机体免疫力,同时还具有利胆、保肝作用。姜黄挥发油则具有明显的抗菌作用,其中对黑曲霉的抑制作用最强。

3 姜黄的毒性

姜黄或其醇提取物对小鼠、豚鼠、猴子的急性毒性试验表

明:即使在很高浓度($2.5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 及 $300\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)也不显示出毒性^[31]。用姜黄素进行长期毒性实验,用较大剂量(成年人用量的20倍和100倍)给大鼠连续口服80d,对大鼠的进食量和生长发育(体重增长)均无影响,对肝功能和肾功能均无毒性作用。肉眼观察心、肺、脾、肝、肾、胃、肾上腺、甲状腺、胸腺、睾丸(卵巢)和子宫(前列腺)等器官均未发现损伤性改变,病理学检查也证实了这一点。说明姜黄素在上述剂量下连续服用80d是安全的^[19]。

4 展望

4.1 光敏化姜黄素诱导胃癌细胞凋亡 近年,光动力学治疗肿瘤的技术已逐渐完善,但配合治疗所需的光敏剂的开发研究却进展不大,临床使用的光敏剂仍以卟啉衍生物为主。最近发现,姜黄素在光照条件下(光敏化姜黄素)诱导细胞凋亡的作用较无光照条件下(非光敏化姜黄素)更显著,提示姜黄素具有光化学反应特性并能显著诱导细胞凋亡^[20]。姜黄素在光照下可发生光化学反应并具有细胞毒作用,推测光敏化姜黄素诱导细胞凋亡作用可能与姜黄素在光照下产生更多活性氧自由基有关。总之,有关光敏化姜黄素诱导细胞凋亡的机制尚待进一步研究,姜黄素可望进一步开发成光动力学治疗肿瘤的新型光敏剂。

4.2 姜黄素在细胞周期中的作用 近年研究成果表明,细胞周期的失控在肿瘤发病中处于极其重要环节。正常细胞周期由G₁ S G₂ M的顺序进程有赖细胞周期蛋白依赖性激酶复合物特异性信号传递。在细胞周期由G₁进入S,存在G₁/S阻滞点,由于各种原因发生G₁阻滞的细胞既可通过修复受损基因组,越过阻滞点,继续发育,完成增殖周期,也能及时启动凋亡系统,清除受损细胞。若G₁/S阻滞点这一调控功能丧失,则使携带受损基因组的细胞不发生G₁阻滞,从而导致细胞增殖失控,进而最终形成肿瘤。国外报道了用姜黄素处理CoLo205大肠癌细胞时发现:可检测到G₁阻滞现象,且凋亡特异性DNA电泳梯带延迟5h。姜黄素调控周期G₁/S阻滞点,引发G₁期阻滞,是对其抗癌特性的突破性认识,拓展了对姜黄素抗癌机制的研究,已引起了越来越多的关注,成为肿瘤治疗领域的新热点。

综上所述,姜黄素作为一种从天然植物中提取的中药,有着广泛的经济及药用价值。目前,我们正在对其作进一步的研究。随着对其抑制HIV-1整合酶活性、抗肿瘤活性等特殊药理作用的继续全面而深入的研究,姜黄素有望作为一种新型、高效、低毒抗艾滋病和抗癌药物在临床治疗上得到实际应用。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国药典委员会编. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京:化学工业出版社,2000. 218
- [2] 陈文娟. 姜黄素对恶性肿瘤细胞的调控[J]. 临床血液学杂志,

- 1999,12(5):238
- [3] 徐国钧,徐珞珊. 常用中药材品种整理和质量研究[M]. 福州:福建科学技术出版社,1994. 369~385
- [4] 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册[M]. 北京:人民卫生出版社,1984. 281~282
- [5] 夏文娟,肖小河,刘峰群,等. 国产姜黄属植物的化学成分分析[J]. 中国中药杂志,1999,24(7):423
- [6] Mou TH, You RL, Wei M, et al. Inhibitory effect of dietary curcumin on forestomach, duodenal and colon carcinogenesis in mice[J]. *Cancer Res*, 1994, 54:5841
- [7] Hanan S, Ardeck K, Mittle A, et al. Chemoprevention of Aom-induced colon carcinogenesis by dietary curcumin, a natural occurring plant phenolic compound[J]. *Cancer Res*, 1997, 57:1301
- [8] 许建华,赵蓉,吴国土,等. 姜黄素的抗肿瘤作用[J]. 中药药理与临床,1998,14(3):15
- [9] 吴裕丹,陈燕,陈文娟,等. 姜黄素对急性髓性白血病细胞HL-60增殖和凋亡的影响[J]. 同济医科大学学报,1999,28(4):299
- [10] Navis J, Sriganth P, Premalatha B, et al. Dietary curcumin with cisplatin administration modulates tumour marker indices in experimental fibrosarcoma[J]. *Pharmacol Res*, 1999, 39(3):175
- [11] Conney AH, Lou YR, Xie JG, et al. Some perspectives on dietary inhibition of carcinogenesis: studies with curcumin and tea[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1997, 216:234
- [12] 陈宏,张振书,张亚历,等. 姜黄素抗癌作用与诱导细胞凋亡[J]. 中华肿瘤杂志,1999,21(2):118
- [13] 李侠,宋其林,陈炳卿. 姜黄素抗诱变作用的实验研究[J]. 卫生研究,1998,27(4):263
- [14] Ramirez-Tortosa MC, Mesa MD, Aguilera MC, et al. Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 1999, 147(2):371
- [15] Srivastava KC, Bordia A, Verma SK. Curcumin, a major component of food spice turmeric (*Curcuma longa*) inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets[J]. *Prostaglandins - Leukot - Essent - Fatty - Acids*, 1995, 52(4):223
- [16] Selvam R, Subramanian L, Gayathri R, Angayarkanni N. The anti-oxidant activity of turmeric (*Curcuma longa*) [J]. *J - Ethnopharmacol*, 1995, 47(2):59
- [17] 石晶,顾军,邓心新,等. 姜黄素对大鼠心肌缺血性损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报,1998,14(2):145
- [18] 李诚秀,李玲,罗俊,等. 姜黄挥发油对呼吸道作用的研究[J]. 中国中药杂志,1998,23(10):624
- [19] 沃兴德,洪行球,高承贤,等. 姜黄素长期毒性试验[J]. 浙江中医学院学报,2000,24(1):61
- [20] 陈瑞川,苏金华,马胜平,等. 光敏化姜黄素诱导胃癌细胞凋亡[J]. 癌症,2000,19(4):321

(收稿日期:2000-12-05;修回日期:2001-01-31)

(本文编辑 梁爱君)