

# 姜黄素在心血管疾病中的应用

周瑶瑶 张俊峰

**【摘要】** 姜黄素是姜黄根茎中提取的活性成分。大量研究表明,姜黄素具有抗炎、抗氧化、降血糖、调脂、抑制血管生成、抗凝抗血栓等作用。研究证实,姜黄素在急性冠脉综合征、动脉粥样硬化、心力衰竭、代谢综合征治疗中具有良好的疗效和应用前景。

**【关键词】** 姜黄素;心血管疾病;分子机制

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.01.013

姜黄(curcuma)作为一种东方香料常见于咖喱粉中,在印度、巴基斯坦、泰国等地区被广泛应用于食品加工。姜黄素(curcumin)是姜黄根茎中提取的最重要的活性成分,在姜黄干粉中的含量为 2%~5%<sup>[1]</sup>。姜黄素属于多酚类色素,不溶于水、易溶于二甲亚砜、丙酮、乙醇等有机溶剂,其吸收峰值在 420 nm,遇酸时颜色由黄变深红<sup>[2]</sup>。姜黄素具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎及免疫调节等多种生物活性,可应用于临床治疗肿瘤、心血管疾病、糖尿病、炎症性肠病、消化性溃疡、关节炎、皮肤病及获得性免疫缺陷综合征等疾病<sup>[3-4]</sup>。研究发现,姜黄素能作用于多个信号通路,并调控各种转录因子、炎性因子、生长因子、酶及凋亡相关蛋白的表达<sup>[5]</sup>。本文主要介绍姜黄素在心血管疾病中的临床应用及作用机制的研究进展。

## 1 临床应用

### 1.1 急性冠脉综合征

血脂异常及糖尿病是急性冠脉综合征(ACS)危险因素。大量研究证实,姜黄素具有显著的降脂、降糖、抗血小板聚集、抗凝及直接的心脏保护作用<sup>[6]</sup>。动物实验发现,姜黄素能显著降低高胆固醇饮食或糖尿病动物模型的胆固醇水平,与对照组相比,总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)分别降低 21% 和 42.5%,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高 50%。随机对照临床试验也证实,姜黄素能降低 ACS 患者的三酰甘油(TG)、TC 及

LDL-C 水平,并抑制 LDL-C 氧化,升高 HDL-C 水平<sup>[7]</sup>。姜黄素可通过减少肠道胆固醇摄入,促进胆固醇转化为胆酸,以及增加胆酸分泌来实现调脂功能。姜黄素还能直接保护心肌,减轻心肌梗死大鼠模型缺血所致的心肌损伤和坏死。其机制可能是直接稳定溶酶体膜,促进内源性糖皮质激素释放,清除氧自由基,维持心肌细胞钙离子平衡<sup>[4]</sup>。

### 1.2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种以脂质代谢异常为主要病因的慢性炎症性疾病。姜黄素能通过降脂、抗炎、抗氧化、抑制血管平滑肌细胞增殖、抑制血小板聚集等途径延缓 AS 进展。临床研究证实,AS 患者持续 28 d 隔日服用 10 mg 姜黄素,能显著降低血中 LDL-C 水平并升高 HDL-C 水平<sup>[4]</sup>。健康人持续 7d 每日服用 500 mg 姜黄素,血中脂类氧化物及 TC 水平分别降低 33% 和 11.63%,HDL-C 升高 29%<sup>[3]</sup>。动物实验发现,姜黄素能延缓高脂饮食、低密度脂蛋白受体敲除的 AS 小鼠模型 AS 及脂肪肝的病情进展,其作用机制与减少巨噬细胞内脂质堆积、抑制泡沫细胞形成有关<sup>[8]</sup>。一项为期 6 个月的随机对照双盲临床试验也证实,姜黄素能显著降低 2 型糖尿病患者 AS 风险。与对照组相比,姜黄素能显著提高脂联素水平,改善胰岛素抵抗,降低 TC、尿酸、瘦素、内脏及全身脂肪水平<sup>[9]</sup>。

### 1.3 心力衰竭

研究发现,姜黄素通过抑制组蛋白乙酰化过程,调控肥厚心肌基因转录,继而防止心肌肥厚及心力衰竭(心衰)的发生。基于心衰动物模型(盐敏感高血压性心脏病大鼠模型、手术致心肌梗死大鼠模型)的实验发现,姜黄素能改善两者的心脏收缩功能,抑制高血压、非梗死区心肌重构,减轻心肌肥

基金项目:上海申康适宜技术推广项目(SHDC12012210);上海市宝山区科委项目(12-E-63)

作者单位:201999 上海交通大学医学院附属第三人民医院心脏科

通信作者:张俊峰,Email:zhangjf1222@aliyun.com

厚及心衰<sup>[10]</sup>。姜黄素通过减少炎症因子表达,减轻心肌缺血-再灌注损伤,进一步缓解病情。此外,姜黄素可抑制钙离子泵中 ATP 酶的活性,保持心肌细胞中钙离子平衡,维持心肌正常收缩、舒张功能。

#### 1.4 代谢综合征

代谢综合征是一组以肥胖、胰岛素抵抗为病理特征的代谢紊乱症候群。近年的研究认为,姜黄素通过减少脂肪生成、缓解慢性低级别的炎症反应以及增强细胞抗氧化能力 3 个途径直接作用于白色脂肪组织,具体包括减少炎症细胞(主要是巨噬细胞)的渗入及炎症脂肪因子的合成,阻止前脂肪细胞分化,增加脂联素及抗氧化剂的生成,最终延缓肥胖相关疾病进展<sup>[11]</sup>。动物实验发现,姜黄素能减缓高脂饮食小鼠体质量增加的速度,提高其胰岛素敏感性,抑制肝糖原合成<sup>[12]</sup>。姜黄素可减轻糖尿病及其相关的靶器官损害。姜黄素能改善糖尿病患者胰岛素抵抗,降低空腹及餐后血糖水平,并延缓糖尿病高危人群 2 型糖尿病的发生,提高健康人群餐后胰岛素水平。此外,姜黄素还能改善 2 型糖尿病患者的三酰甘油、尿酸、内脏脂肪、体脂率等,降低其 AS 风险<sup>[9, 13]</sup>。

### 2 作用机制

#### 2.1 抗炎作用

姜黄素可用于治疗多种炎症相关的心血管疾病(如 ACS、AS、房性心律失常等),它能作用于多种分子靶点(如转录因子、蛋白激酶、炎症因子、生长因子、黏附因子等)发挥抗炎及免疫调节的作用<sup>[5]</sup>。(1)姜黄素可直接抑制核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)抑制蛋白(I $\kappa$ B $\alpha$ )的降解,下调 NF- $\kappa$ B 的活性,干扰 NF- $\kappa$ B 核转位及与 DNA 结合的过程,减少肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素(IL)-1 及 IL-6 等炎症因子表达<sup>[14]</sup>。(2)姜黄素可减少 p38,抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)及细胞外调节蛋白激酶(ERK)磷酸化,从而抑制 MAPK 信号通路。(3)姜黄素可作用于 IL-12 介导的 JAK-STAT 通路,通过抑制 JAK2、TYK2、STAT3 及 STAT4 酪氨酸磷酸化,调控 1 型辅助性 T(Th1)细胞分化。

#### 2.2 抗氧化作用

氧化应激是活性氧(ROS)在体内蓄积而导致的细胞毒性过程,是 AS 及其他心血管疾病进展的关键因素之一<sup>[15]</sup>。研究发现,姜黄素可通过多种途径发挥抗氧化作用。(1)姜黄素可抑制一氧化氮

(NO)信号通路,下调各种 NO 合成酶(NOS)表达,缓解氧化应激。姜黄素还可通过抑制细胞钙离子内流及蛋白激酶 C(PKC)活性来减少 ROS 生成。(2)姜黄素能维持体内抗氧化酶活性和机体内正常的脂质氧化水平<sup>[16]</sup>。血红素氧合酶-1(HO-1)是一种重要的维持细胞稳态和功能的抗氧化酶。姜黄素可激活 NF-E2 相关因子 2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)通路,上调血管内皮、平滑肌细胞内 HO-1 等抗氧化酶的表达,最终实现抗氧化功能<sup>[17]</sup>。

#### 2.3 降血糖作用

研究证实,姜黄素改善胰岛素抵抗,降低血糖,减少胰岛细胞凋亡及坏死等作用<sup>[18]</sup>。其降糖机制可能为:(1)直接降低 TNF- $\alpha$  及血清游离脂肪酸(FFA)水平,抑制蛋白质羧基化、脂质过氧化、溶酶体酶及脱氢酶的活性;(2)激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR  $\gamma$ ),升高血清胰岛素水平及脂蛋白脂肪酶(LPL)活性;(3)调控肝糖原酵解、糖原合成及脂质代谢相关各种酶类的功能<sup>[19]</sup>;(4)激活 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)系统,增加肌肉和其他细胞葡萄糖摄取及代谢,减少肝糖原的产生,维持全身血糖水平的稳定<sup>[20]</sup>。

#### 2.4 抑制血管生成作用

抑制新生血管生成是预防动脉粥样硬化斑块进展、维持斑块稳定的重要策略。研究证实,姜黄素可呈剂量依赖性地调控小窝蛋白(caveolin)-MAPK 信号通路,使血管平滑肌细胞(VSMC)的细胞周期停滞在 G1/S 阶段,从而抑制异常的 VSMC 增殖<sup>[21]</sup>。另有研究提示,姜黄素能调控血管内皮生长因子(VEGF)、血小板来源的生长因子(PDGF)及其受体表达和相关信号的转导,并影响血管重塑<sup>[5]</sup>;通过调控细胞外调节蛋白激酶(ERK)及丝/苏氨酸蛋白激酶(Akt)信号通路,抑制 VSMC 增殖、迁徙,新生内膜形成,以及胶原蛋白合成、聚集<sup>[22]</sup>。

#### 2.5 抗凝、抗血栓作用

抗凝、抗血小板聚集治疗是防治 AS、栓塞及 ACS 的基本策略。既往研究表明,纤维蛋白降解产物是触发单核-巨噬细胞趋化,刺激 VSMC 增殖的重要因素。有学者认为,循环中纤维蛋白原水平与后期心肌梗死、卒中的发生有一定相关性。临床研究证实,姜黄素能延长凝血时间,选择性地降低血中纤维蛋白原水平,且无明显肝肾毒性<sup>[23]</sup>。姜黄素通过以下途径抑制血小板聚集:(1)阻碍花生四烯酸(AA)与血小板磷脂组装合并,或直接抑制后者

的脱酰基作用,下调 AA 级联反应。(2)直接阻断钙信号通路,或拮抗 GP II b/III a 受体,抑制环氧化酶(COX)通路,阻碍血栓素 A2 (TXA2)形成,抑制血小板聚集及血栓形成<sup>[2]</sup>。

### 3 结语

姜黄素是一种相对安全、耐受性高、低毒性的植物单体成分,其药理学作用广泛,临床可考虑将其与传统药物联合应用。作为一种香料成分,它还有改善胃纳及通便的作用,且无明显不良反应。姜黄素不易溶于水、生物利用度低,需对剂型进行改良,如制成乳剂、纳米颗粒、脂质体胶囊、缓释片等,以利于吸收。

### 参 考 文 献

- [1] Gupta SC, Sung B, Kim JH, et al. Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic[J]. Mol Nutr Food Res, 2013, 57(9): 1510-1528.
- [2] Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, et al. Curcumin: the Indian solid gold[J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 595: 1-75.
- [3] Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials[J]. AAPS J, 2013, 15(1): 195-218.
- [4] Wongcharoen W, Phrommintikul A. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases[J]. Int J Cardiol, 2009, 133(2): 145-151.
- [5] Shishodia S. Molecular mechanisms of curcumin action: gene expression[J]. Biofactors, 2013, 39(1): 37-55.
- [6] Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, et al. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back[J]. Biotechnol Adv, 2014, 32(6): 1053-1064.
- [7] Alwi I, Santoso T, Suyono S, et al. The effect of curcumin on lipid level in patients with acute coronary syndrome[J]. Acta Med Indones, 2008, 40(4): 201-210.
- [8] Hasan ST, Zingg JM, Kwan P, et al. Curcumin modulation of high fat diet-induced atherosclerosis and steatohepatitis in LDL receptor deficient mice[J]. Atherosclerosis, 2014, 232(1): 40-51.
- [9] Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Phonrat B, et al. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial[J]. J Nutr Biochem, 2014, 25(2): 144-150.
- [10] Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, et al. The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats[J]. J Clin Invest, 2008, 118(3): 868-878.
- [11] Bradford PG. Curcumin and obesity[J]. Biofactors, 2013, 39

(1): 78-87.

- [12] Shao W, Yu Z, Chiang Y, et al. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes [J]. PLoS One, 2012, 7(1): e28784.
- [13] Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008, 9(5): 367-377.
- [14] Olivera A, Moore TW, Hu F, et al. Inhibition of the NF- $\kappa$ B signaling pathway by the curcumin analog, 3, 5-Bis (2-pyridinylmethylidene)-4-piperidone (EF31): anti-inflammatory and anti-cancer properties [J]. Int Immunopharmacol, 2012, 12(2): 368-377.
- [15] 洪墨纳, 高平进. 氧化应激在血管钙化中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(3): 148-150.
- [16] Balamurugan AN, Akhoy L, Selvaraj G, et al. Induction of antioxidant enzymes by curcumin and its analogues in human islets: implications in transplantation[J]. Pancreas, 2009, 38(4): 454-460.
- [17] Pae HO, Jeong GS, Jeong SO, et al. Roles of heme oxygenase-1 in curcumin-induced growth inhibition in rat smooth muscle cells [J]. Exp Mol Med, 2007, 39(3): 267-277.
- [18] Zhang DW, Fu M, Gao SH, et al. Curcumin and diabetes: a systematic review [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 636053.
- [19] Seo KI, Choi MS, Jung UJ, et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice[J]. Mol Nutr Food Res, 2008, 52(9): 995-1004.
- [20] Kim T, Davis J, Zhang AJ, et al. Curcumin activates AMPK and suppresses gluconeogenic gene expression in hepatoma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 388(2): 377-382.
- [21] Qin L, Yang YB, Tuo QH, et al. Effects and underlying mechanisms of curcumin on the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by Cholesterol and M $\beta$ CD[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 379(2): 277-282.
- [22] Yang X, Thomas DP, Zhang X, et al. Curcumin inhibits platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell function and injury-induced neointima formation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(1): 85-90.
- [23] Pan CJ, Tang JJ, Shao ZY, et al. Improved blood compatibility of rapamycin-eluting stent by incorporating curcumin [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2007, 59(1): 105-111.

(收稿: 2014-07-29 修回: 2014-09-11)

(本文编辑: 孙 雯)