

## 姜黄素衍生物药理活性的研究进展\*

□张晓光 许建华\*\* (福建医科大学 福州 350004)

**摘要:**姜黄(*Curcuma longa* L.)为姜科姜黄属植物,药用其根茎,主产于中国、印度、日本等国家。1870年从姜黄属植物中分离出姜黄素,1910年Lampe等首先阐明了其化学结构。现已证明其具有抗肿瘤、抑炎、利胆、抗氧化、抗肝细胞毒性、抗风湿、抑菌、抗低血压、低胆固醇等广泛的药理作用。目前对其化学结构进行修饰已成为国内外研究的热点。本文就目前对姜黄素衍生物的研究进展做一综述。

**关键词:**姜黄素衍生物 药理活性 机制

姜黄(*Curcuma longa* L.)为姜科姜黄属植物,药用其根茎,主产于中国、印度、日本等国家。1870年从姜黄属植物中分离出姜黄素,1910年Lampe等首先阐明了其化学结构。现已证明其具有抗肿瘤、抗炎、利胆、抗氧化、抗肝细胞毒性、抗风湿、抑菌、抗低血压、低胆固醇等广泛的药理作用。目前对其化学结构进行修饰已成为国内外研究的热点。本文就目前对姜黄素衍生物的研究进展做一综述。

### 一、姜黄素衍生物药理作用及机制

#### 1. 抗肿瘤作用

##### (1) 抗血管生成作用。

血管发生是肿瘤生长、侵袭的关键环节,对其抑制是抗癌的有效途径。已有研究表明,间质金属

蛋白酶9是血管形成的主要介导体,姜黄素的结构衍生物去甲氧基姜黄素则可抑制该酶的表达<sup>[1]</sup>。美国学者Thomds Philip Robinson<sup>[2]</sup>等合成了姜黄素芳香烯酮、二烯酮化合物,对鼠SVR内皮细胞进行的生长抑制活性试验表明姜黄素烯酮、二烯酮化合物有很强血管生成抑制作用,其抑制SVR生长活性等于或强于姜黄素母体。韩国学者Joong Sup Shim等<sup>[3]</sup>研究结果表明胍合姜黄素(HC)抑制牛主动脉内皮细胞效果最强,其抑制效果比姜黄素高30倍;HC对内皮细胞具有高选择性,姜黄素不具选择性。鸡胚绒毛膜体内试验表明HC可有效抑制鸡胚新血管形成,但对已形成血管无影响。Chan Mug Ahn<sup>[4]</sup>合成了对称性双芳香炔基吡啶、噻吩衍生物,观察其对豚鼠脐静脉内皮细胞的抑制活性。结果表明双炔基化合物比姜黄素具有更强的抑制效果(10 μg/mL浓度时抑制率近100%),双烷基化合物

收稿日期:2005-10-07

修回日期:2005-10-20

\* 国家自然科学基金项目(30472187):姜黄素对慢性白血病细胞P210蛋白伴侣HSP90结合的影响与逆转慢性白血病细胞耐药性的研究,负责人:许建华;福建医科大学2005校级科学研究发展基金重点项目(XZ04007):姜黄素衍生物的合成与抗癌活性研究,负责人:许建华。

\*\* 联系人:许建华,教授,博士生导师,福建医科大学药学院院长,中国药理学学会肿瘤药理专业委员会委员,主要研究方向:药理学及肿瘤药理, Tel: 0591-83569314, E-mail: xjh@mail.fjmu.edu.cn。

抑制活性与姜黄素相似。作者推断增加姜黄素结构的不饱和量及刚性可增强其生物活性。我国学者李剑明等<sup>[5]</sup>研究双脱甲氧基姜黄素对人血管内皮细胞的诱导凋亡作用,发现双脱甲氧基姜黄素对人肺微血管内皮细胞的诱导凋亡作用具有明显的剂量依赖性,其最低有效剂量为 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

以上研究表明酚基、芳香烯酮、二烯酮在抑制血管生成上发挥着重要的功能。虽然姜黄素抑制血管生成的活性结构还未完全阐明,但其作为结构修饰的先导化合物将展现出十分广阔的前景。

#### (2) 抗钙调蛋白作用。

$\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  是一种钙离子结合蛋白,其本身不具有任何催化活性,但可调节  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  依赖酶的活性。近年来有证据表明  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  与肿瘤发生有关, $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  异常表达常发生在某些肿瘤, $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  的特异拮抗剂可抑制许多肿瘤细胞株的增殖。因此, $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  被认为是化学药物治疗癌症的靶点。HBC 是一种新型合成的姜黄素苯甲酸衍生物,其与姜黄素相比具有不同的生物活性。Joong Sup Shim 等<sup>[6]</sup>使 HBC、 $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  直接相互作用,研究表明 HBC 可通过拮抗  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  功能抑制结肠癌细胞株的细胞周期循环。HBC 作为一种具有独特结构的新型  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  拮抗剂,对其深入研究既可为揭示抑制肿瘤细胞增殖的分子机制提供重要依据,也可作为研究  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  拮抗剂的先导化合物,在抗肿瘤新靶点应用上发挥重要作用。

#### (3) 抗环氧合酶与诱生型一氧化氮合酶作用。

近来研究表明,促细胞分裂剂、细胞因子、促癌剂均具有诱导环氧合酶-2( $\text{cox-2}$ )分泌增加作用。诱生型一氧化氮合酶(INOS)可调节一氧化氮的含量,一氧化氮在炎症、肿瘤发生等方面均起作用,抑制 I-NOS 表达则可起到预防肿瘤之功效。Stefan Gafnev 等<sup>[7]</sup>研究表明芳香族结构的甲氧基团间位取代和羟基的对位取代对脂多糖诱导的  $\text{cox-2}$ 、INOS 基因表达具有决定作用。亦有报道  $\text{cox-2}$ 、INOS 基因表达的抑制与 TPA 诱导的鸟氨酸脱羧酶 (ODC) 活性具有关联,ODC 是体内多胺生物合成的限速酶,现证实多胺与肿瘤诱发的早期有关。因此,ODC 活性降低可作为

抑制肿瘤发生的标志。研究发现可抑制该酶活性的衍生物结构特点是芳香族部分有一个或两个 O-甲氧基和一个 P-羟基作为取代物,去除该取代物可导致衍生物活性显著下降。该研究在 Huang 等<sup>[8]</sup>的二去甲氧基姜黄素不具有抑制 TPA 诱导 ODC 活性的试验结果中得到证实。

#### (4) 线粒体解偶联作用。

线粒体膜孔径通透性增强可促进线粒体跨膜电位下降、线粒体跨膜电位和氧消耗解偶联、增加 ATP 合成、线粒体肿胀等系列效应,最终使外膜完整性受到破坏,凋亡蛋白前体从膜间隙易位至胞质,从而激活系列凋亡酶。Heidi Ligeret 等<sup>[9]</sup>以 3-氟-4-羟苯甲醛为原料合成两种姜黄素氟化衍生物 Cu12 和 Cy12。在 Cu12、Cy12 诱导的线粒体肿胀试验中,观察到 Cu12、Cy12 以剂量依赖方式增强线粒体呼吸作用,减弱线粒体膜电位,浓度于 5  $\mu\text{m}$  时效果最明显。Cu12、Cy12 可诱导线粒体释放  $\text{Ca}^{2+}$ ,而非解偶联剂环孢素 A 无此作用,解偶联剂 CCCP 作用与其相似,从而证明 Cu12、Cy12 为一种解偶联剂,姜黄素氟化衍生物可作为解偶联剂诱导肿瘤细胞凋亡发挥其抗肿瘤的作用。

#### (5) 抗细胞癌基因作用。

Eun-Ryeong Hahm 等<sup>[10]</sup>试验表明修饰姜黄素类结构中的苯甲醛官能团即可影响 Fos-Jun 和 DNA 复合物形成,且苯甲醛官能团取代位置,取代基团极性是影响抑制活性的重要因素。另有资料显示姜黄素类结构的 P 位极性取代可更有效的抑制 Fos-Jun-DNA 复合物形成,苯环上插入硝基也有助于提高抑制活性。作者认为可能是苯环上极性基团取代物向分子本身提供大量的负电荷,从而与 DNA 形成竞争性抑制,抑制 DNA 结合细胞内蛋白质。

#### (6) 金属螯合物抗肿瘤作用。

John VP 等<sup>[11]</sup>研究发现铜整合的姜黄素衍生物可增强其抗肿瘤活性。实验资料表明未螯合的姜黄素  $\text{IC}_{50}$  为 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,而铜螯合物  $\text{IC}_{50}$  反为 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,显著高于其母体化合物抑制活性。体内试验亦证明姜黄素铜螯合物能显著延长荷瘤动物生命存活率,缩小鼠实体瘤体积。

### (7)增强细胞间隙信号转导作用。

已有研究证实,肿瘤和转化细胞普遍存在间隙连接通讯(GJIC)功能的缺陷。李燕等<sup>[12]</sup>采用划痕标记染料示踪技术观察姜黄素衍生物 91022、91022-S 对 V79、Balb/c-3T3、WB 和 2BS 细胞株 GJIC 功能的影响。结果发现与 TPA 作用上述细胞株作为对照相比,91022(10 μg/mL)、91022-S(10 μg/mL)作用 24 h 后,单纯加 TPA 的细胞无染料传递,衍生物与 TPA 同时存在时细胞内有低等至中等染料传播。表明 91022 和 91022-S 具有不同程度拮抗 TPA 对该 4 种细胞的 GJIC 功能。

## 2. 抗氧化作用

### (1)清除自由基、抗脂质过氧化作用。

Opa Vajragupta 等<sup>[13]</sup>合成姜黄素锰复合物(Cp)、双乙酰姜黄素锰复合物(AcylCp)、乙二胺姜黄素锰复合物(CpED)等 3 种复合物评价其在体外抗脂质过氧化活性。结果显示 AcylCP、Cp 作用 NG108-15 细胞于 0.1 μg/mL 对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的细胞损伤具有强保护性,其作用强于姜黄素和相关复合物。此外,AcylCP 和姜黄素与 MPTP 处理组相比,可以显著提高多巴胺能神经元密度,表明锰具有 SOD 活性,并能提高清除自由基作用。已有研究证实酚基是姜黄素抗氧化作用的活性基团,紧邻酚基的甲氧基可增强自由基清除功能。因此,羟基邻位的供电子基团取代物诸如甲氧基可通过增强苯酚基团稳定性来提高酚类的抗氧化功能。Sujata M. Khopde 等<sup>[14]</sup>学者将姜黄素和其乙氧基取代衍生物 C<sub>1</sub> 同维生素 E 比较观察它们抑制脂质体过氧化反应,结果表明姜黄素和 C<sub>1</sub> 的抗氧化活性均强于维生素 E, C<sub>1</sub> 的抗氧化活性最强。Sardjiman 等人<sup>[15]</sup>研究发现对位连接羟基的化合物具有较强的抗氧化活性,姜黄素脱去一个羟基、亚甲基将减弱其活性。化合物结构中酚羟基立体屏障是其活性的重要因素之一,双甲氧基酚比单甲氧基酚具有更强的抑制活性,尤其间位被甲氧基取代时母体化合物的抗氧化活性最强。赵革平等<sup>[16]</sup>发现姜黄素与其衍生物脱甲氧基姜黄素、双脱甲氧基姜黄素抗氧化作用相似,而其酚羟基乙酰化后抗氧化活性明显减弱。

### (2)抗氧化应激作用。

Kunihiko Okada 等<sup>[17]</sup>的观察结果证明在体内试验中四氢姜黄素可更有效抑制氨基三醋酸铁(Fe-NTA)诱导的氧化性肾损伤。Yasuo Oyama 等<sup>[18]</sup>比较了姜黄素,5'-烷基姜黄素对亚油酸过氧化的抑制以及保护胸腺细胞免受过氧化氢诱导的氧化应激等作用,在 5'-烷基姜黄素系列物中,5'-n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> 姜黄素可最大限度的渗透细胞而具有最强的抑制效能。进一步延长其碳链长度则降低细胞渗透性,从而减弱抗细胞氧化应激的作用。5'-烷基姜黄素当其烃链长度在 9-19 时,对氧化应激细胞则失去保护作用。

### (3)清除一氧化氮自由基作用。

NO 是一种内源性自由基,其过多聚积可导致 DNA 断裂,细胞损伤,神经元死亡等一系列毒性变化。对姜黄素活性结构研究表明 β-二酮基团和酚环是其抗氧化活性结构,酚环羟基的乙酰化可降低其清除 NO 活性。Yaowared Sumanont 等学者<sup>[19]</sup>化学合成了双乙酰姜黄素(DAH)、姜黄素锰复合物(CpCpx)、双乙酰姜黄素锰复合物(AcylCpCpx),同母体作为对照比较它们对 NO 自由基清除的效果。结果表明受试化合物均以剂量依赖方式发挥清除 NO 作用,CpCpx、AcylCpCpx 比其母体具有更强的清除 NO 自由基功能,而 DAH 弱于其母体。

## 3. 抗炎作用

已有研究表明,姜黄素(C)、双乙酰姜黄素(DAH)、三乙基姜黄素(TEC)、四氢姜黄素(THC)、保泰松(PB)等化合物对角叉菜胶诱生性水肿的抗炎作用。发现在低剂量时,姜黄素类化合物可减轻水肿反应,而在高剂量时却表现促炎作用,表明该类化合物具有抗炎、促炎双重功效,其活性强弱依次为 THC>C>PB>TEC,而 DAH 则无抗炎活性。AN Nurfina 等<sup>[20]</sup>认为苯环上 4 位被羟基、甲氧基、甲基取代可显著增强其抗炎活性,姜黄素的抗炎活性结构在于烯族双键和苯环上的 4 位羟基,所以,姜黄素甲基衍生物比其乙基、叔丁基衍生物具有更强的抗炎活性。作者最后归纳苯环上联合 4-羟基和 3,5-二烷基取代基团是姜黄素衍生物抗炎活性的关键结构。

## 4. 抗微生物作用

### (1) 抗 HIV 转录作用。

Tat 蛋白是 HIV 复制的反式激活因子,属于正调节子,可通过对 HIV LTR 的作用,加强 LTR 启动子的功能,于转录水平促进病毒基因的表达。另外,Tat 蛋白可结合到 LTR 之 R 区域上的反式激活效应元件(TAR)上,在转录后促进病毒蛋白的产生,是病毒复制、转录的关键蛋白。S.Barthelemy 等<sup>[21]</sup>化学合成还原型姜黄素(C<sub>1</sub>)、具有金属螯合剂作用的烯丙基姜黄素(C<sub>2</sub>)、增强分子抗氧化活性的生育酚基姜黄素(C<sub>3</sub>)等姜黄素系列衍生物,通过检测 HeLa 细胞(具有 Tat 融合基因)的半乳糖苷酶活性,评价其抑制转录功能。结果表明 C<sub>1</sub> 在 1 nM 时抑制 54% Tat 介导的转录活性,而在同浓度下姜黄素抑制率为 35%,C<sub>2</sub> 结构无羟基仍具转录抑制活性,C<sub>3</sub> 于 1 nM 时抑制率可达 70%,而姜黄素仅为 30%。

### (2) 抗菌活性。

已有研究表明姜黄素结构中两个酚基、一个活性亚甲基是连接生物分子的潜在靶点,核苷、氨基酸等生物分子可通过易化扩散迅速进入生物体细胞内。Sanjay Kumav 等人<sup>[22]</sup>将其与菌壁成分甘氨酸、尿嘧啶核甙等生物分子共价结合,合成了生物偶合剂双氨基乙酰姜黄素(I)、双氨基乙酰-C<sup>4</sup>-甘氨酸姜黄素(II)、姜黄素钠盐(III)、5'-脱氧-5'-胸苷(IV)姜黄素、2'-脱氧-2'-尿苷姜黄素(V)以检测其抑制 β-内酰胺酶细菌的生物活性。结果显示 I、II、V 能有效抑制多重耐药菌,对链球菌的抑制尤为敏感。I 化合物最小抑制浓度(MIC)为 1.88 μmol/mL,其抑菌活性是阳性对照品 Amoxyoclav 的 3.7 倍。II、V、III 的 MIC 在 4~8 μmol/mL 之间,而普通抗生素 MIC 介于 6~10 μmol/mL,IV 化合物对试验菌株几乎无抑制活性。分析其原因是因除胸苷外,甘氨酸、丙氨酸,尿苷均系菌壁之组分,又因甘氨酸、丙氨酸不仅可同尿苷以相同方式内陷至细菌,还可因其水溶特性促进药物的主动转运功能,所以氨基酸生物偶合剂对细菌的抑制活性大约是核苷生物偶合剂之两倍。与传统的抗生素相比,非抗生素药物可避免细菌耐药性的产生,是未来抗菌药物发展的主要方向。

## 二、展望

国内外学者经过多年的研究,已经逐渐认识、证明了姜黄素及其结构衍生物众多的药理活性,并从结构上初步揭示了产生药理活性之机理,为其活性结构的深入研究、开发具有临床应用价值的药物奠定了理论基础。肿瘤疾病目前严重威胁人类的健康,化学治疗是肿瘤治疗的主要方法之一,姜黄素及其衍生物在体外抗肿瘤方面具有的明显效果显示了其广阔的临床应用前景。但姜黄素生物利用度低,水溶性差,体内代谢迅速的状况限制了其应用。因此从研究活性结构为出发点,发展结构衍生物以改善其限制因素,是今后研制该药物的主要方向,并为最终应用于临床造福人类提供了新的希望。

## 参考文献

- 1 Kim, J.H., Shim, J.S., Lee, S.K.. Microarray-based analysis of anti-angiogenic activity of demethoxycurcumin on human umbilical vein endothelial cells: crucial involvement of the down-regulation of matrix metalloproteinase. *Jpn. J. Cancer Res*, 2002, 93: 1378~1385.
- 2 Thomas Philip Robinson, Tedman Ehlers, Richard B. Hubbard, et al Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Angiogenesis Inhibitors: Aromatic Enone and Dienone Analogues of Curcumin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13: 115~117.
- 3 Joong Sup Shim, Dong Hoon Kim, Hye Jin Jung, et al. Hydrazinocurcumin, a Novel Synthetic Curcumin Derivative, is a Potent Inhibitor of Endothelial Cell Proliferation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, 10: 2987~2992.
- 4 Chan Mug Ahn, Woon-Seob Shin, Ho Bum Woo, et al. Synthesis of symmetrical bis-alkynyl or alkyl pyridine and thiophene derivatives and their antiangiogenic activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14: 3893~3896.
- 5 李剑明,杨和平,刘松青. 采用形态学实验研究双脱甲氧基姜黄素对入血管内皮细胞的诱导凋亡作用. *重庆医学*, 2002, 31(9): 784.
- 6 Joong Sup Shim, Jiyong Lee, Hyun-Ju Park, et al. A New Curcumin Derivative, HBC, Interferes with the Cell Cycle Progression of Colon Cancer Cells via Antagonization of the Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin Function. *Chemistry & Biology*, 2004 10(11): 1455~1463.
- 7 Stefan Gafner, Sang-Kook Lee, Muriel Cuendet, et al. Biologic evaluation of curcumin and structural derivatives in cancer chemoprevention model systems. *Phytochemistry*, 2004, 65: 2849~2859.

- 8 Huang MT, Ma W, Lu YP, et al. Effects of curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin and tetrahydrocurcumin on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion. *Carcinogenesis*, 1995,16:2493~2497.
- 9 Heidi Ligeret, Sophie Barth elemy, Geraldine Bouchard Doullakas, et al. Fluoride curcumin derivatives: new mitochondrial uncoupling agents. *FEBS Letters*, 2004,569:37~42.
- 10 Eun-Ryeong Hahm, Gyo Cheon, Juhjung Lee, et al. New and known symmetrical curcumin derivatives inhibit the formation of Fos-Jun-DNA complex. *Cancer Letters*, 2002,184: 89-96.
- 11 John VD, Kuttan G, Krishnankutty K. Anti-tumour studies of metal chelates of synthetic curcuminoids. *Exp Clin Cancer Res*, 2002, 21(2):219~224.
- 12 李燕,付招娣,陈晓光,等. 姜黄素类似物对正常动物细胞和肿瘤细胞间通讯传递的影响. 中国医学科学院学报, 1996,18(2).
- 13 Opa Vajragupta, Preecha Boonchoong, Hiroshi Watanabe, et al. Manganese complexes of curcumin and its derivatives: evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity. *Free Radical Biology & Medicine*, 2003,12(35):1632~1644.
- 14 Sujata M. Khopde, K. Indira Priyadarsini, P. Venkatesan, et al. Free radical scavenging ability and antioxidant efficiency of curcumin and its substituted analogue. *Biophysical Chemistry*, 1999,80:85~91.
- 15 SS Sardjiman, MS Rsksohadiprodo, L Hakim, et al. 1,5-Diphenyl-1,4-pentadiene-3-ones and cyclic Analogues as antioxidative agents. Synthesis and structure activity Relationship. *Med Chem*, 1997,32:625~630.
- 16 赵革平, 沃兴德. 姜黄素及其衍生物的抗氧化作用研究概况. 浙江中医学院学报, 1998, 22(6):10~11.
- 17 Kunihiko Okada, Chantima Wangpoengtrakul, Tomoyuki Tanaka, et al. Curcumin and Especially Tetrahydrocurcumin Ameliorate Oxidative Stress-Induced Renal Injury in Mice. *Nutrients*, 2001,131: 2090~2095.
- 18 Yasuo Oyama, Toshiya Masuda, Mami Nakata, et al. Protective actions of 5X-n-alkylated curcumins on living cells suffering from oxidative stress. *European Journal of Pharmacology*, 1998,360:65~71.
- 19 Yaowared Sumanont, Yukihisa Murakami, Michihisa Tohda, et al. Evaluation of the Nitric Oxide Radical Scavenging Activity of Manganese Complexes of Curcumin and Its Derivative. *Biol Pharm Bull*, 2004,27(2):170~173.
- 20 AN Nurfina, MS Reksahadiprodo, H Timmerman, et al. Synthesis of some symmetrical curcumin derivatives and their antiinflammatory activity. *Med Chem*, 1997,32:321~328.
- 21 S.Barthelemy, L.Vergnes, M.Moynier, et al. Curcumin and curcumin derivatives inhibit Tat-mediated transactivation of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat. *Res Virol*, 1998,149:43~52.
- 22 Sanjay Kumar, Upma Narain, Snehlata Tripathi, et al. Syntheses of Curcumin Bioconjugates and Study of Their Antibacterial Activities against  $\beta$ -Lactamase-Producing Microorganisms. *Bioconjugate Chem*. 2001, 12:464~469.

### Progress in Study of Pharmacological Activity of Curcumin Derivatives

Zhang Xiaoguang and Xu Jianhua

(Fujian University of Medical Sciences, Fuzhou 350004, Fujian Province, China)

*Curcuma longa* L. is a plant of Zingiberaceae and *Curcuma* genus, which grow mainly in such countries as China, India and Japan, and its root is used as medicine. In 1870 curcumin was separated from the plants of *Curcuma* genus and in 1910 Lampe and other scholars first expounded its chemical construction. It is proved that curcumin has extensive pharmacological functions, such as anti-tumor, anti-inflammation, anti-oxidation, anti-hepatotoxin, anti-rheumatism, bacteriostasis, anti-hypotension and the reduction of cholesterol. At present studies are focused on the modification of its chemical construction at home and abroad. This article summarizes the progress of the present studies in curcumin derivatives.

**Key Words:** Curcumin derivative, pharmacological activity, mechanism

(责任编辑:付建华, 责任编审:李澎涛, 责任译审:秦光道)